- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

EDITORIALE

La resincronizzazione cardiaca Riflessioni alla luce delle recenti Linee Guida

Luca Segreti, Raffaele De Lucia, Ezio Soldati, Maria Grazia Bongiorni

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;3:160-170

Unità di Aritmologia Interventistica, Dipartimento Cardiotoracico, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, Pisa

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT) è stata proposta alla metà degli anni '90 come un possibile trattamento per pazienti affetti da scompenso cardiaco end-stage con lo scopo di ridurre la sintomatologia e migliorarne lo stato funzionale. In questa condizione patologica, l'attivazione meccanica del ventricolo sinistro, oltre che depressa, risulta scoordinata, con aree di ritardata contrazione; la prolungata durata del QRS, usualmente con morfologia tipo blocco di branca sinistra, sembra esprimere elettricamente questa situazione. Il presupposto teorico della stimolazione biventricolare era la possibilità, anticipando l'attivazione elettrica e quindi meccanica del ventricolo sinistro, di indurre una contrazione più coordinata e quindi più efficiente. Sebbene tali presupposti si siano poi dimostrati parzialmente errati, i favorevoli risultati hanno suscitato grande interesse nella comunità scientifica e favorito la diffusione della tecnica.

La presenza di una patologia della funzione contrattile, indipendentemente dall'eziologia, spesso si accompagna a disturbi di conduzione *inter*- e *intra*ventricolari, responsabili a loro volta dello sviluppo di una contrazione ventricolare non sincrona. Questa, attraverso un circolo vizioso, favorisce modificazioni cardiache adattative e attivazione neuroumorale, con il risultato finale rappresentato dall'incapacità del cuore a soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo. La dissincronia è la conseguenza di un danno miocardico, globale o focale, e può essere il risultato di fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando una propagazione eterogenea dell'attività elettrica con conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile; a sua volta, induce un progressivo deterioramento del substrato.

La CRT si propone di indurre un'attivazione ventricolare più omogenea e coordinata, sincronizzando l'attività contrattile atrio-ventricolare, nonché tra i due ventricoli (*inter*ventricolare) e all'interno della camera ventricolare sinistra (*intra*ventricolare). Gli studi più recenti hanno mostrato che il meccanismo con cui agisce non è tanto l'anticipazione dell'attività ritardata quanto l'omogeneità dell'attivazione all'interno del ventricolo sinistro.[1] Proposta quale intervento prevalentemente sintomatico, la CRT si è dimostrata nella pratica clinica in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

grado di indurre un reverse remodeling del ventricolo sinistro e di eliminare la presenza nel circolo ematico dei marcatori bioumorali di scompenso cardiaco, tanto da poter ipotizzare un suo significativo ruolo nell'inversione della progressione dell'evoluzione della malattia.

I risultati delle prime esperienze sono stati confermati da studi prospettici di grandi dimensioni, che ne hanno recentemente dimostrato l'efficacia nel ridurre mortalità e ospedalizzazioni per scompenso e mortalità totale, sia in associazione all'ICD sia da sola.[2-9] Rapidamente diffusasi nella pratica clinica, è attualmente una tecnica applicabile nella grande maggioranza dei casi (successo dell'impianto superiore al 90% in centri esperti) che induce un miglioramento del quadro clinico in una percentuale variabile tra il 70% e l'80% dei pazienti, a seconda delle casistiche, con un'accettabile incidenza di complicanze.[10]

Sulla base di questi presupposti, sostenuti dai risultati ottenuti in trial clinici, la CRT si è imposta recentemente come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con scompenso cardiaco refrattario a terapia farmacologica ottimale e dissincronia ventricolare: a partire dal 2002, la CRT è inclusa nelle linee guida alla pratica clinica per l'impianto di dispositivi per stimolazione cardiaca permanente (ACC/AHA/NASPE)[11] e dal 2005 nelle linee guida ESC[12] e ACC/AHA[13] sullo scompenso cardiaco cronico.

Indicazioni alla CRT

Nell'era della medicina basata sull'evidenza sono stati necessari ampi trial per stabilire la reale efficacia della CRT e verificare le caratteristiche cliniche dei pazienti da sottoporre a questa terapia; i risultati dei trial hanno permesso la stesura di linee guida da attuare nella pratica clinica. I trial sulla CRT,[2-8] riassunti nella Tabella I, hanno arruolato pazienti in ritmo sinusale (con un'unica eccezione[2]), con una durata del QRS superiore a 120-130 msec, scompenso cardiaco da disfunzione sistolica in classe NYHA III-IV e in terapia medica ottimale per tale patologia. Sulla base dei criteri di inclusione e dei risultati di questi trial, vi è un'alta evidenza a sostegno dell'efficacia della CRT in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA III-IV) a genesi sia ischemica sia non ischemica, in terapia medica ottimale, disfunzione sistolica del VS (EF ≤35%), con durata del QRS ≥120 msec e in ritmo sinusale.

Attuali linee guida

Vengono di seguito riportate le linee guida sulle indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca dell'ACC/AHA/NASPE (CRT, 2002),[11] della ESC (scompenso cardiaco cronico, 2005)[12] e dell'ACC/AHA (scompenso cardiaco cronico, 2005).[13]

- La CRT è indicata per pazienti in ritmo sinusale con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV), disfunzione sistolica ventricolare sinistra (EF ≤35%), diametro telediastolico VS ≥55 mm e durata del QRS ≥130 msec (IIA).[11]
- La CRT può essere considerata in pazienti con ridotta frazione di eiezione e dissincronia ventricolare (durata del QRS ≥120 msec), che rimangono sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale per migliorare la sintomatologia (IA), ridurre le ospedalizzazioni (I A) e la mortalità (I B).
  Il pacing convenzionale del ventricolo destro non ha un ruolo definito per il trattamento dello scompenso cardiaco, eccetto che per le indicazioni convenzionali (bradiaritmie) (IIIA).[12]
- La CRT dovrebbe essere considerata in pazienti con EF ≤35%, ritmo sinusale, classe funzionale NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (definita attualmente da una durata del QRS ≥120 msec) (livello di evidenza A).[13]

Questioni attualmente dibattute

- Adeguamento delle attuali indicazioni alla CRT allo stato dell'arte
- Possibile espansione delle indicazioni alla CRT
- Utilizzo della CRT in associazione all'ICD
- Considerazioni critiche alle linee guida.

Adeguamento delle attuali indicazioni alla CRT allo stato dell'arte

Importanza della dissincronia

Obiettivo della CRT è di eliminare o ridurre la dissincronia elettromeccanica, spesso responsabile dei processi di rimodellamento cardiaco che si esplicano cli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

TABELLA I Principali trial clinici sulla CRT

Studio	Criteri di inclusione	Endpoint	Confronto	Risultati
MUSTIC[2] (58 RS, 41 FA) Randomizzato, crossover, singolo cieco	NYHA III EF ≤35% QRS ≥150 msec ≥200 in FA 6MWT <450 mt	Capacità funzionale; QoL; performance esercizio fisico; mortalità o necessità di trapianto o LVAD; ospedalizzazioni per SC	Pacing BIV vs no pacing con crossover	Miglioramento a lungo termine di tutti gli endpoint Riduzione ospedalizzazioni per SC (meno evidenti in FA)
PATH-CHF[3] (41) Randomizzato, crossover, singolo cieco	NYHA III-IV QRS ≥120 msec PR ≥150 msec R/S CM di qualsiasi genesi	Pressioni massime derivative in VS in acuto; pressione arteriosa; uptake cronico di ossigeno; soglia anaerobia; 6MWT	Valutazione emodinamica in acuto e cronico pacing VD vs pacing VS vs pacing BIV	In acuto: BIV e VS: aumento pressioni derivative e PA rispetto a pacing VD
MIRACLE[4] (453) Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	NYHA III-IV EF ≤35% QRS ≥130 msec LVEDD ≥55 mm R/S TMO	QoL; NYHA; 6MWT	Randomizzazione a pacing o non-pacing per 6 mesi e quindi a pacing	Miglioramento a lungo termine di tutti gli endpoint
MIRACLE ICD[5] (369) Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	NYHA II-IV EF ≤35% QRS >130 msec LVEDD ≥55 mm R/S Indicazione a ICD	Sicurezza ed efficacia del dispositivo; QoL; 6MWT	ICD vs CRT-D	Miglioramento di NYHA, QoL, VO_2
VENTAK-CHF/ CONTAK-CD[6] (490) Prospettico, randomizzato, crossover, doppio cieco, controllato	Indicazione a ICD NYHA II-IV EF ≤35% QRS ≥120 msec TMO	Endpoint primario combinato di mortalità; SC; ospedalizzazioni; episodi di TV o FV	Pacing BIV o no pacing e quindi crossover (terapia con ICD in entrambe le braccia)	Trend NS in favore della CRT per endpoint combinato Miglioramento significativo di 6MWT, NYHA e QoL con CRT
COMPANION[7] (1520) Prospettico, randomizzato, controllato	NYHA III-IV EF ≤35 QRS ≥120 msec PR >150 msec No indicazioni convenzionali al dispositivo	Tutte le cause di mortalità + ospedalizzazione; morbilità cardiaca; sopravvivenza a lungo termine; capacità funzionale nei pazienti con SC (sottostudio)	TMO vs CRT vs CRT/ICD	43% di riduzione della mortalità CRT/ICD 24% riduzione della mortalità CRT 19% riduzione delle ospedalizzazioni CRT/ICD e CRT
CARE-HF[8] (813) Prospettico, randomizzato, controllato	NYHA III-IV EF ≤35% LVEDD ≥60 mm QRS ≥ 150 msec (≥120 msec con studio ECO), TMO	Mortalità; QoL; parametri ECO; misurazioni neuro-ormonali; esiti economici	CRT vs TMO	CRT: riduzione morte (36%) e ospedalizzazioni (52%)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

nicamente nello scompenso cardiaco. Come dimostrato dagli studi clinici, una positiva risposta alla CRT, associata a un miglioramento clinico (riduzione della classe NYHA, delle ospedalizzazioni per scompenso, migliorata capacità funzionale), induce nella maggior parte dei casi un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici, espressione di un reverse remodeling del ventricolo sinistro. Non è difficile pertanto postulare che la CRT sia efficace nei pazienti che presentano una significativa dissincronia elettromeccanica.

Nella pratica clinica, circa 1/3 dei pazienti sottoposti a CRT sulla base della attuali linee guida non trae tuttavia beneficio.[14-15] Per quanto la mancata risposta possa essere attribuita a fattori diversi (non ultimo una sede di stimolazione ventricolare sinistra inappropriata), sembra comunque evidente che vi sia un problema nel selezionare in maniera più accurata i pazienti da indirizzare alla CRT.

Molti lavori di recente pubblicazione hanno dimostrato che:

- la presenza di dissincronia meccanica non presenta stretta correlazione con la durata del QRS basale, che si è rivelato avere bassa predittività nell'identificare i soggetti responsivi[15-17]
- è stato dimostrato che la presenza basale di dissincronia meccanica e la sua scomparsa dopo impianto di un dispositivo per CRT sono predittive dell'esito clinico e del reverse remodeling.[18]

Nei trial sulla CRT è stata utilizzata come marcatore di dissincronia elettromeccanica una durata del QRS ≥120 msec all'ECG di superficie. Diversi studi hanno dimostrato come, più che durata e morfologia del QRS, il migliore fattore predittivo di esito in pazienti sottoposti a CRT sia il grado di dissincronia *inter-* e *intra*ventricolare valutata ecocardiograficamente.[19-22] Probabilmente, nei pazienti con QRS largo vi è un'elevata prevalenza di dissincronia *inter*ventricolare, mentre la dissincronia *intra*ventricolare, evidenziabile ecocardiograficamente, male si correla alla durata del QRS.[15] Si stima che il 30-40% dei pazienti con scompenso cardiaco e durata del QRS >120 msec non presenti dissincronia *intra*ventricolare sinistra, dato che potrebbe spiegare la mancata risposta alla CRT. In alternativa, il 27% dei pazienti con scompenso cardiaco e normale durata del QRS avrebbe una significativa dissincronia *intra*ventricolare sinistra e potrebbe essere candidato a CRT.[16] Pertanto, la valutazione ecocardiografica diretta della dissincronia elettromeccanica *intra*ventricolare sinistra può rappresentare un approccio alternativo alla durata del QRS per la selezione dei pazienti. Alcune nuove tecniche ecocardiografiche, come il Tissue Doppler Imaging e il Tissue Synchronization Imaging, potrebbero migliorare la selezione dei pazienti, permettendo una migliore identificazione della dissincronia elettromeccanica: diversi studi clinici dimostrano come il riscontro di dissincronia meccanica *intra*ventricolare mediante tali tecniche ecocardiografiche sia in grado di prevedere una risposta favorevole alla terapia con CRT.[15,23-24]

Tuttavia, non vi è ancora un ampio consenso riguardo le metodiche ecocardiografiche di identificazione di dissincronia ventricolare. In particolare, mancano trial randomizzati che esplorino questo aspetto e dati prospettici per stabilire metodi di valutazione della dissincronia con i relativi valori di riferimento.

Possibile espansione delle attuali indicazioni alla CRT

Le riflessioni sul meccanismo di azione e sui risultati della CRT, nonché numerosi lavori scientifici di recente pubblicazione, hanno aperto il dibattito sulla possibilità di estendere le indicazioni alla CRT a particolari categorie di pazienti al momento esclusi.

Pazienti in classe NYHA II

Considerando che la CRT agisce sulla dissincronia con un potenziale reverse remodeling del ventricolo sinistro scompensato, si potrebbe ipotizzare una sua efficacia nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. Vi sono evidenze crescenti che suggeriscono che la CRT possa prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti lievemente sintomatici.

Recentemente, due trial multicentrici randomizzati hanno dimostrato un miglioramento clinico e un reverse remodeling del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II e in terapia medica ottimale con ridotta EF%, QRS largo e indicazione a impianto di ICD.[25,26] Inoltre, una casistica retrospettiva di 144 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV dimostra come nei 20 pazienti in clas-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

se NYHA II vi sia un significativo miglioramento degli indici ecocardiografici indicativi di reverse remodeling del ventricolo sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei 124 pazienti in classe NYHA III-IV.[27]

Il ruolo della CRT nella reversione del meccanismo dello scompenso è sostenuto anche dalle variazioni degli indici bioumorali di scompenso rilevati in uno dei recenti trial.[8]

Sono attesi trial prospettici e randomizzati per fornire una risposta a questo interessante quesito.

Fibrillazione atriale

Circa 1/3 dei pazienti affetti da scompenso cardiaco presenta fibrillazione atriale (FA) permanente.

Nei trial sulla CRT, tuttavia, con l'eccezione del MUSTIC-AF,[2] sono inclusi esclusivamente pazienti in ritmo sinusale. Pertanto, attualmente sono poco chiari gli effetti della CRT in pazienti con scompenso cardiaco e FA e le linee guida ACC/AHA/NASPE del 2002 prescrivono espressamente che i candidati alla CRT debbano presentare ritmo sinusale.

La presenza di FA impedisce ovviamente la sincronizzazione atrio-ventricolare, che rappresenta uno dei possibili benefici dell'impianto di un dispositivo per CRT; tale apporto, pur non trascurabile, rappresenta comunque una percentuale limitata del possibile miglioramento emodinamico indotto dalla resincronizzazione e non giustifica quindi l'esclusione di tali pazienti. Un'elevata risposta ventricolare media può impedire la costante stimolazione ventricolare e di conseguenza annullare i benefici della CRT. La terapia può pertanto essere efficace nei pazienti in cui si riesca a ottenere una stimolazione biventricolare continua, vuoi per bassa risposta ventricolare o grazie al controllo farmacologico della frequenza.

Uno studio randomizzato[28] e uno osservazionale[29] hanno valutato l'efficacia della CRT in pazienti con dissincronia ventricolare e FA. Sebbene entrambi dimostrino i benefici della CRT, il numero totale dei pazienti esaminati (meno di 100) non fornisce un'adeguata evidenza scientifica per l'indicazione alla CRT in pazienti con FA permanente. Tuttavia, un recente studio randomizzato[30] ha dimostrato come nei pazienti con FA permanente e alta classe NYHA sottoposti ad ablazione della conduzione atrio-ventricolare la CRT sia superiore rispetto al pacing convenzionale eseguito nella regione apicale del ventricolo destro. In particolare, la CRT migliora a 6 mesi la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita e risulta ancora più efficace nei pazienti con EF ≤35%.[30]

Pertanto, nei pazienti con fibrillazione atriale, blocco atrio-ventricolare completo e ridotta EF% la CRT sembrerebbe essere preferibile al pacing ventricolare destro.

Data l'elevata prevalenza della FA nei pazienti con scompenso e il suo impatto negativo sulla prognosi, è inconcepibile che una terapia efficace come la CRT non trovi applicazione in questi pazienti. Si attendono anche in questo caso nuovi dati da trial randomizzati per verificare il ruolo della terapia in questo importante sottogruppo di pazienti.

CRT e stimolazione ventricolare destra

Per quanto nella pratica clinica i pazienti portatori di pacemaker con stimolazione ventricolare apicale destra e affetti da scompenso cardiaco refrattario alla terapia siano sottoposti normalmente a upgrading a CRT, non esistono al momento attuale dati chiari, basati su studi prospettici, sull'efficacia di tale intervento. Come già accennato nel precedente paragrafo, l'unico trial randomizzato condotto su pazienti portatori di pacemaker è il braccio AF dello studio MUSTIC,[2] nel quale peraltro i risultati non sembrano entusiasmanti. I dati di uno studio osservazionale[31] di piccole dimensioni sembrano dimostrare un beneficio della CRT sovrapponibile a quello della popolazione con indicazioni convenzionali. Dato il ben conosciuto effetto detrimentale sulla funzione cardiaca prodotto dalla stimolazione apicale destra e la dissincronia (quanto meno elettrica) che essa inevitabilmente comporta, sembra banale che pazienti portatori di pacemaker affetti da scompenso refrattario siano potenziali candidati alla CRT.

Vi sono comunque molti aspetti da definire. Non esistono valori di durata del QRS indotto di riferimento, a esclusione di quello, più o meno arbitrariamente stabilito, del MUSTIC-AF,[2] che ha indicato in 200 msec il cut-off per l'inclusione. La stessa presenza di dissincronia in tali condizioni sembra essere mal valutabile e non vi sono a oggi criteri definiti e condivisi per tale obiettivo.

Sebbene i risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti sembrino sovrapponibili a quelli dei pazienti con indicazione convenzionale, si avverte la necessità

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

di studi prospettici che forniscano evidenze scientifiche riguardo a esito e criteri di selezione per i pazienti da sottoporre a upgrading a stimolazione biventricolare.

Altro aspetto del problema è se la stimolazione biventricolare sia da proporre in alternativa a quella apicale destra in pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare antibradicardica, quanto meno in presenza di una significativa compromissione della EF% al momento dell'impianto. Per quanto, come già esposto, sia noto che la stimolazione ventricolare destra è deleteria e induce un peggioramento della funzione fino allo sviluppo di franco scompenso cardiaco, i dati riportati in letteratura sono contrastanti ed è peraltro osservazione comune che il fenomeno si manifesta in una ridotta percentuale dei pazienti stimolati.

Lo studio DAVID[32] ha mostrato gli effetti negativi della stimolazione apicale destra. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica, ritmo sinusale e indicazione all'ICD che non necessitano di pacing permanente, la stimolazione ventricolare destra può favorire, precipitare o aggravare lo scompenso cardiaco e aumentare la mortalità totale.[32] Una sottoanalisi del Mode Selection Trial[33] ha mostrato come una stimolazione ventricolare destra apicale possa determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni e dell'incidenza di FA in pazienti con disfunzione del nodo del seno e normali EF% e durata del QRS. Mentre lo studio PAVE[30] sembra indicare una migliore prognosi per pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare, un altro studio, che ha confrontato stimolazione destra, sinistra e biventricolare in pazienti sottoposti ad *ablate and pace* per FA refrattaria, non ha rilevato differenze significative in un follow-up a medio termine.[34]

La discordanza dei risultati e la disomogeneità sostanziale delle popolazioni esaminate non consentono a oggi di trarre conclusioni univoche. Allo stato attuale, non è possibile indicare un'alternativa di prima scelta alla stimolazione ventricolare apicale destra in pazienti con indicazione alla stimolazione antibradicardica. La stimolazione in siti alternativi o biventricolare può essere considerata, su base individuale, in pazienti con grave compromissione della funzione o giovane età per cui si prospetti una stimolazione di lunghissima durata.

Anche su questo argomento esiste la necessità di disporre di dati inequivocabili quali quelli forniti da studi prospettici.

Pazienti in terapia medica non ottimale

Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-grave tollerano i dosaggi raccomandati di ACE-inibitori e β-bloccanti. Spesso, per motivi di ipotensione o bradicardia non è possibile una titolazione del dosaggio di tali farmaci.

La CRT potrebbe essere utile in questi casi per permettere il raggiungimento di quei dosaggi che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità.[35] In questi casi, i benefici in termini di miglioramento di qualità e quantità della vita della CRT potrebbero sommarsi ai benefici di farmaci altrimenti somministrabili a dosaggi probabilmente inefficaci. Tale aspetto benefico della CRT è spesso trascurato e meriterebbe uno studio più approfondito.

Pazienti pediatrici

Lo scompenso cardiaco è una causa maggiore di mortalità e morbilità nei pazienti pediatrici con cardiopatie congenite. Non esistono attualmente linee guida sull'utilizzo della CRT in questi pazienti, nei quali, peraltro, non sono applicabili le linee guida dell'adulto. Recenti studi[36-39] hanno valutato i diversi aspetti della CRT in pazienti pediatrici con cardiopatie congenite, indicando come possibili candidati alla terapia di resincronizzazione cardiaca coloro che necessitano di una stimolazione ventricolare cronica per blocco AV congenito e che presentano un blocco di branca destro causato da interventi chirurgici correttivi per cardiopatie congenite. Inoltre, la CRT sarebbe efficace nei bambini affetti da scompenso cardiaco sintomatico, acuto e cronico: probabilmente dovrebbe essere seriamente presa in considerazione in presenza di scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica, prima di indirizzarli al trapianto cardiaco.

Utilizzo della CRT in associazione all'ICD

I pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato muoiono essenzialmente per deficit di pompa o per morte improvvisa aritmica. Sembra pertanto banale che entrambe queste condizioni debbano trovare un'adeguata terapia al fine di aumentare la sopravvivenza in questa popolazione; ciò suggerisce, indipendentemente dai risulta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

ti di un ampio trial quale il COMPANION,[7] di associare alla CRT un backup di defibrillazione.

Chiare evidenze sono fornite dai dati dei trial sull'efficacia rispettivamente della CRT e dell'ICD, che in larga misura sono stati condotti su popolazioni sovrapponibili.

È possibile analizzare separatamente le due categorie di pazienti, con indicazione alla CRT e con indicazione all'ICD, e individuare in entrambe i gruppi con indicazione associata, che richiedono l'utilizzo di un dispositivo CRT-D.

Pazienti con indicazione alla CRT

Sulla base delle recenti linee guida sullo scompenso cardiaco, l'utilizzo dell'ICD in aggiunta alla CRT (CRT-D) dovrebbe essere basato sulle indicazioni alla terapia con ICD: tale associazione può essere presa in considerazione in pazienti con SC moderato-grave (in classe NYHA III-IV), FE ≤35% e durata del QRS ≥120 msec. In questi casi, infatti, è stato dimostrato come l'associazione di CRT + ICD sia in grado di migliorare la morbilità e la mortalità (indicazione IIa, livello di evidenza B) (ESC 2005).[12]

Dalla Tabella II, derivata dalle indicazioni dell'ACC/AHA,[11] si può notare come i pazienti con scompenso cardiaco candidati a terapia con ICD e CRT non appaiano molto dissimili. Questa sovrapposizione è ancora più evidente in considerazione del fatto che i pazienti con indicazione primaria alla CRT sono ad alto rischio aritmico: dati di una metanalisi[10] evidenziano come ben il 75% dei pazienti inclusi nei trial che hanno dimostrato i benefici della CRT era in classe NYHA III, dove la principale causa di morte (59%) è di tipo aritmico[40] (Fig. 1).

In base a quanto appena detto, di fronte a una grave compromissione della funzione ventricolare sinistra (EF% ≤35%) con indicazione a CRT, dovrebbe sempre essere presa in considerazione la possibilità di associare l'ICD. Lo studio COMPANION dimostra i benefici, in termini di morbilità e mortalità, della terapia combinata con CRT-D in molti di questi pazienti.

Pazienti con indicazione a ICD

Diversa è la condizione dei pazienti con indicazione a terapia con ICD per la prevenzione primaria della morte improvvisa, i quali non tutti presentano scompenso cardiaco (Tab. III). Nella Tabella sono riportate le indicazioni a terapia con CRT e la popolazione inclusa in ampi trial che hanno dimostrato una riduzione di mortalità con la terapia con ICD in prevenzione primaria.

Si stima che il 20-25% circa dei pazienti MADIT,[41] MUSTT[42] e MADIT II[43] e il 15% dei pazienti SCD-HeFT[44] (30% dei quali era in classe NYHA III e 40% presentava QRS ≥120 msec), con indicazione a ICD, potrebbero attualmente trarre giovamento da una terapia con CRT. Questi dati paiono tanto più evidenti quanto minore è l'importanza che viene attribuita al ruolo della durata del QRS nell'identificazione della dissin-

TABELLA II Indicazioni alla CRT e ICD

CRT	La CRT dovrebbe essere considerata in pazienti con EF% ≤35%, ritmo sinusale, classe funzionale NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (definita attualmente da una durata del QRS ≥120 msec)	I A
ICD	La terapia con ICD è indicata per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale (>40 giorni da IMA), con EF% ≤30%, in classe NYHA II-III nonostante terapia medica ottimale e con aspettativa di vita >1 anno	I A
	La terapia con ICD è indicata per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica, con EF% ≤30%, in classe NYHA II-III nonostante terapia medica ottimale e con aspettativa di vita >1 anno	I B
	L'impianto di un ICD è ragionevole in pazienti con cardiomiopatia di qualsiasi eziologia, EF% compresa tra il 30% e il 35%, in classe NYHA II-III nonostante terapia medica ottimale e con aspettativa di vita >1 anno	II B

ACC/AHA (scompenso cardiaco cronico, 2005)[13]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

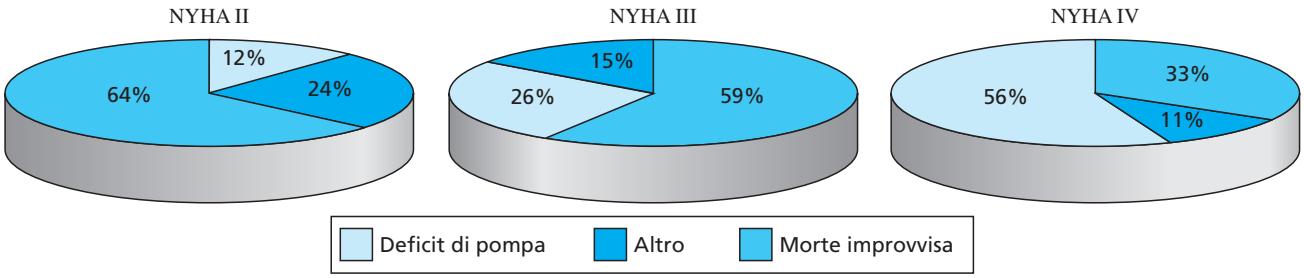

FIGURA 1 Cause di morte nei pazienti con scompenso cardiaco a seconda della classe NYHA.[40]

TABELLA III Indicazioni comuni e non comuni all'impianto di dispositivo CRT e/o ICD in prevenzione primaria

	CRT indicato	ICD indicato			
	Linee guida	MADIT[41]	MUSTT[42]	MADIT2[43]	SCD-HeFT[44]
Ritmo	Sinusale?				
NYHA	III-IV	I-III			II-III
EF	≤35%	≤ 35%	≤35%/36-40%	≤30%	≤35%
QRS	≥120 ms				≥120 ms
CM	CAD/no CAD	CAD IMA >3 sett., TVNS, TV ind./no sopp. a SEF	CAD, TVNS, TV o FV ind. a SEF	CAD (pregresso IMA)	CAD/no CAD
TM	Ottimale				
Elementi comuni		MADIT - MUSTT - MADIT II			SCD-HeFT
		25% CRT-D	75% ICD		15% CRT-D / 85% ICD

CM, cardiomiopatia; TMO, terapia medica; IMA, infarto miocardico acuto; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TV, tachicardia ventricolare; FV, fibrillazione ventricolare; SEF, studio elettrofisiologico; ind., inducibile; no sopp., non sopprimibile.

cronia elettromeccanica da una parte e al ruolo dello studio elettrofisiologico nella stratificazione prognostica del rischio aritmico dei pazienti dall'altra.

È ragionevole pensare che in futuro un significativo numero di pazienti candidati a terapia con ICD con determinate caratteristiche cliniche (deficit di pompa, scompenso cardiaco in classe NYHA II, necessità di pacing) potrebbe trarre beneficio dalla terapia con CRT.

In conclusione:

- I pazienti con indicazioni convenzionali alla CRT presentano quasi costantemente un'associata indicazione all'ICD; eventuali dubbi riguardo l'uso di dispositivi CRT-D si pongono in presenza di pazienti in classe NYHA IV end-stage (che presentano quale principale meccanismo di morte lo scompenso cardiaco intrattabile) o di età avanzata (con comunque bassa aspettativa di vita), nei quali la prevenzione della morte improvvisa non sembra un obiettivo primario
- È lecito ipotizzare un crescente impiego della CRT nei pazienti candidati a impianto di ICD che per caratteristiche cliniche si avvicinino alle indicazioni alla terapia con CRT.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

- È ragionevole pensare che nel futuro la stragrande maggioranza dei dispositivi per CRT impiantati sia rappresentata da defibrillatori con stimolazione biventricolare.

Considerazioni critiche alle linee guida

Due considerazioni finali riguardo le attuali linee guida alla pratica clinica basate sui grandi trial.

Una prima critica riguarda la mancata inclusione dei criteri di dissincronia meccanica nella selezione dei candidati alla CRT, sempre identificati con criteri ECG di durata del QRS basale. È vero che, al momento attuale, non esiste un generale accordo sui metodi e sui valori di riferimento che identifichino la presenza di dissincronia meccanica, *inter*- o *intra*ventricolare, all'ecocardiogramma. D'altra parte, non esiste ugualmente accordo, per quanto si affermi nelle linee guida, sui criteri ECGrafici, essendo i valori di cut-off diversi nei vari studi.[4,7-8] Al contrario, invece, esiste una rilevante evidenza scientifica che durata e morfologia del QRS hanno scarso valore predittivo tanto della presenza di dissincronia meccanica che della risposta alla CRT. La comunità scientifica attende trial prospettici randomizzati che forniscano i dati necessari al superamento di questa situazione d'impasse.

La seconda considerazione riguarda, più in generale, il rapporto tra i grandi trial e la comune pratica clinica. È lecito porsi la seguente domanda: "Dove posso collocare il singolo paziente all'interno dei dati di uno studio?" Purtroppo, spesso, la risposta a questa domanda non è facile e immediata. La limitazione più importante delle linee guida consiste nella possibile inadeguatezza delle raccomandazioni rispetto al singolo paziente. In effetti, per la maggior parte dei trial clinici randomizzati, provare l'efficacia terapeutica necessita di sicure restrizioni nella selezione dei pazienti.

I trial sulla CRT hanno valutato i diversi effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca in una popolazione mediamente omogenea. L'età media dei pazienti era di 65 ± 3 anni, il 78% maschi, il 75% con scompenso cardiaco in classe NYHA III, con eziologia prevalentemente ischemica, ridotta EF% (con un range medio dal 21% al 26%); salvo rare eccezioni, sono stati esclusi dallo studio pazienti con fibrillazione atriale, inclusi pazienti con QRS largo (durata media 160 msec) spesso con morfologia tipo BBS.[10]

La popolazione reale con scompenso cardiaco è abbastanza differente da quella arruolata dai grandi trial: la maggioranza dei pazienti è di sesso femminile, in particolare anziani, nella metà dei casi si tratta di una disfunzione diastolica e sono molto spesso presenti una o più comorbilità che complicano in modo determinante il decorso della malattia.

Una volta eseguito il non semplice compito di estrapolare il paziente con scompenso cardiaco dalla popolazione "reale" e inserirlo in quella "ideale" delle linee guida, bisognerà sempre tenere in considerazione che esso è un'entità a se stante, unica, nella quale non necessariamente può essere efficace un rimedio terapeutico destinato a selezionati gruppi di persone.

Purtroppo attualmente conosciamo poco o addirittura ignoriamo i pazienti da indirizzare a una procedura, quale la CRT, di cui, per quanto siano dimostrati benefici e complicanze, dobbiamo ancora comprendere molti aspetti: la CRT deve essere il mezzo, non il fine.

I trial in corso e futuri dovranno maggiormente finalizzarsi sui pazienti, rispondendo a due principali domande:

- Come identificare i pazienti non responsivi tra quelli attualmente candidati a terapia con CRT?
- Chi, tra i pazienti attualmente senza indicazioni consolidate a terapia con CRT, potrà giovarsi di tale approccio terapeutico?

Sicuramente la risposta a queste domande fornirà ulteriori dati per meglio identificare i pazienti responsivi alla terapia con CRT, ma probabilmente non renderà più semplice il ruolo del cardiologo, intento a collocare il singolo paziente all'interno di sempre più precise indicazioni.

Nell'era della Evidence-Based Medicine sarà ancora la clinica a suggerire la terapia più idonea nel singolo paziente, attraverso la valutazione di comorbilità, ottimizzazione terapeutica, età e attesa di vita stimata, rischio stimato di morte improvvisa vs morte per deficit di pompa.

Bibliografia

1. Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-688.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

2. MUSTIC Study. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):111-118.
3. PATH CHF Study. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):2026-2033.
4. MIRACLE Study. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
5. MIRACLE-ICD Trial. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure The MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-2694.
6. CONTAK CD Study. Guidant Corporation, Cardiac Rhythm Management. *Summary of safety and effectiveness: Guidant CONTAK CD CRT-D system including the CONTACK CD CRT-D pulse generator model 1823, and software application model 2848. PMA: P010012*. Food and Drug Administration. July 10, 2002.
7. COMPANION Study. Bristow MR, et al. *Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure*. Presented at the 52nd Annual Scientific Conference, American College of Cardiology, Chicago, Illinois, USA, March 31st, 2003.
8. CARE-HF Study. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; for the 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.
9. Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85(9):1154-1156.
10. McAlister FA, Ezekowitz J, Wiebe N, et al. Systematic review: Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381-390 (Erratum in 2005;142:311).
11. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-1719.
12. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
13. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).
14. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, et al. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch-block. *Circulation* 2004;109:2544-2549.
15. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
16. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(5):544-549.
17. Garrigue S, Bader H, Reuter S, et al. QRS duration and morphology are not reliable parameters to identify heart failure patients with left ventricular dissynchrony an echocardiographic Doppler tissue imaging study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;24(ptII):547.
18. Yu CM, Fung JW, Chan CK, Sunderson JE, et al. Comparison of efficacy of reverse remodelling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(9):1058-1065.
19. Penicka M, Bartunek J, Vanderheyden M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983.
20. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and non-ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
21. Gorcsan J, Kanzaki H, Bazaz R, et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178-1181.
22. Bax JJ, Ansalone G, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
23. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SJ, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003:1238-1240.
24. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Cardiol* 2002;39:194-201.
25. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-1459.
26. Abraham WT, Young GB, Leon AR, et al.; Multicentric InSync ICD II Study Group. Effect of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-2868.
27. Resynchronization therapy helps in NYHA class II and RV paced patients. A retrospective study. ACC Scientific Sessions 2004. *www.theheart.org*.
28. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
29. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 06 Jul 2025, 05:05:17

atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
30. Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al. Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl): S59.
31. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(8): 1166-1171.
32. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual chamber pacing or ventricular back-up in patients with an implantable defibrillator (DAVID trial). *JAMA* 2002;288:3115-3123.
33. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
34. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-772.
35. Aranda JM, Woo GW, Conti JB, et al. Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol* 2005;95:889-891.
36. Janousec J, Tomek K, Chaloupecky VA, et al. Cardiac resynchronization theraphy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1927-1931.
37. Rosenthal DN, Dubin AM, Geiss DM, et al. Use of resynchronization therapy in pediatric patients with congenital heart disease and complete heart block. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(suppl.):384A.
38. Rhee EK. Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatrics: Emerging technologies for emerging indications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7(5):399-409.
39. Khairy P, Fournier A, Thibault B, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, in stampa.
40. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
41. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
42. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
43. Moss AJ, Zarebba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of defibrillator in patient with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
44. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.

Indirizzo per la corrispondenza

Maria Grazia Bongiorni
Unità di Aritmologia Interventistica
Dipartimento Cardiotoracico
Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana
Ospedale di Cisanello
via Paradisa, 2
56100 Pisa
E-mail: m.g.bongiorni@med.unipi.it