- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:04:34

Pacemaker o defibrillatore con funzione di resincronizzazione cardiaca: è già stato scritto tutto?

Giovanni Luca Botto, Mario Luzi, Giovanni Russo, Barbara Mariconti

U.S. di Elettrofisiologia, U.O. di Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Sant'Anna, Como

(G Ital Cardiol 2010; 11 (4): 306-309)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Luca Botto

U.S. di Elettrofisiologia
U.O. di Cardiologia
Dipartimento di Medicina
Ospedale Sant'Anna
Via Napoleona, 60
22100 Como
E-mail: gianlucabotto@interfree.it

Premesse

Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) è associato ad un'elevata morbilità e mortalità e determina un elevato consumo di risorse per i sistemi sanitari[1,2]. La prognosi rimane sfavorevole per molti pazienti, nonostante l'utilizzo delle più avanzate terapie farmacologiche[3].

La terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) e la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) hanno entrambe dimostrato di poter ridurre la mortalità nei pazienti con SCC che già ricevono una terapia medica ottimizzata[4-7]. L'ICD previene la morte cardiaca improvvisa attraverso il riconoscimento ed il trattamento, mediante terapia antitachicardica o defibrillazione elettrica, delle aritmie ventricolari pericolose per la vita, nei pazienti a rischio di eventi[4,5], la CRT migliora i sintomi e la sopravvivenza, mediante la stimolazione biventricolare (CRT-P), correggendo la dissincronia inter- ed intraventricolare osservata in una certa quota di pazienti con SCC[6,7].

I dispositivi che combinano le funzioni di ICD e di CRT (CRT-D) possono produrre un'ulteriore riduzione della mortalità, mediante un effetto additivo sulla riduzione della quota corrispondente di morte improvvisa[6].

Nello studio COMPANION[6], l'aggiunta della CRT-P o CRT-D alla terapia medica ottimizzata ha permesso di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per tutte le cause (endpoint primario dello studio), in confronto alla sola terapia medica ottimizzata. Tuttavia, un confronto diretto tra le due terapie non è ancora stato effettuato, lasciando aperta la questione se l'utilizzo della sola CRT-P sia sufficiente per proteggere i pazienti con SCC dalla morte improvvisa e se l'aggiunta della funzione di defibrillazione presenti effettivamente un valore clinico aggiunto in merito alla possibilità di riduzione della mortalità totale. Per questa ragione l'utilizzo della CRT-D piuttosto che della CRT-P nel trattamento dello SCC moderato-severo è ancora argomento di controversia ed anche le recenti linee guida internazionali non sono di definitivo ausilio[8,9].

Gli studi clinici controllati e le raccomandazioni delle linee guida internazionali

Le recenti linee guida internazionali ESC/EHRA 2007[8] ed ACC/AHA/HRS 2008[9] sull'utilizzo della terapia elettrica con dispositivi impiantabili, suggeriscono la stessa classe di raccomandazione (I), ma la CRT-D riceve un livello di evidenza più basso (classe I, livello B) rispetto alla CRT-P (classe I, livello A) nelle linee guida europee (medesimo livello di evidenza A nelle linee guida americane). La ragione di ciò dipende dal fatto che molti studi randomizzati hanno confrontato la CRT-D vs ICD[10-12] e solo lo studio COMPANION ha contemporaneamente incluso la CRT-D e la CRT-P[6].

Lo studio COMPANION non ha dimostrato una significativa superiorità dell'aggiunta della terapia con ICD alla CRT-P, rispetto alla sola CRT-P, ma questo non era lo scopo del disegno iniziale dello studio (che era quello di dimostrare la superiorità della CRT, con o senza ICD, sulla terapia medica ottimizzata, riguardo all'endpoint primario combinato di morte od ospedalizzazione per tutte le cause). Per questa ragione lo studio non era dotato di sufficiente potenza e numerosità del campione per poter dimostrare alcuna differenza tra CRT-D e CRT-P. Quindi non esiste in letteratura una diretta dimostrazione di superiorità della CRT-D rispetto alla CRT-P derivante dall'analisi dei risultati di uno studio randomizzato, ma per la stessa ragione questo non ci consente di definire le due terapie egualmente efficaci in termini di risultati.

A tal proposito, se dello studio COMPANION si considera, tra gli endpoint secondari, l'unico che non include l'ospedalizzazione, ov-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:04:34

vero se si considera solo l'effetto delle due terapie in studio sulla mortalità totale, si evince chiaramente come la CRT-D riduca significativamente la morte totale ad un follow-up di 1 anno rispetto alla terapia medica ottimizzata (riduzione del rischio relativo del 36%; hazard ratio 0.64; intervallo di confidenza 0.48-0.86; p = 0.003), mentre la CRT-P dimostra un *trend* favorevole, che però non raggiunge i livelli di significatività statistica (riduzione del rischio relativo del 24%; hazard ratio 0.76; intervallo di confidenza 0.58-1.01; p = 0.059).

Un altro aspetto di critica allo studio COMPANION, volto a sostenere la mancata dimostrazione di superiorità della CRT-D sulla CRT-P, riguarda il fatto che le rispettive curve attuariali siano sovrapposte a 24 e 36 mesi. Questo studio, pianificato per identificare le differenze tra i diversi trattamenti a 12 mesi dall'arruolamento, non consente di trarre alcuna informazione oltre questo periodo. Dopo poco più di 2 anni dall'arruolamento, rimanevano nello studio 60 pazienti nel gruppo CRT-P e 47 pazienti nel gruppo CRT-D, che diventavano rispettivamente 5 e 1 dopo 3 anni. Nessuno studio è in grado di dimostrare differenze di mortalità tra due diversi trattamenti, analizzando numeri così piccoli.

L'evidenza derivata da uno studio di metanalisi, che include i maggiori trial randomizzati e controllati su CRT e ICD, ha fornito ulteriore supporto alla probabile superiorità della CRT-D rispetto alla CRT-P[13], anche se questo dato non è confermato da altri studi metanalitici[14]. Deve comunque essere sottolineato che gli studi di metanalisi, ed a maggior ragione i registri[15], non possono fornire dati definitivi a tal proposito in quanto non tengono conto della differenza delle caratteristiche della popolazione inclusa nei singoli studi, aspetto che costituisce un importante *bias* nella valutazione dei risultati globali.

A conferma di ciò, la popolazione inclusa nello studio COMPANION e indirizzata al braccio trattamento medico, aveva una mortalità ad 1 anno del 18.9% comparata al 12.6% dello stesso gruppo di pazienti inclusi nello studio CARE-HF[7]. Queste differenze di popolazione sono confermate dall'analisi delle rispettive caratteristiche cliniche (nei pazienti COMPANION la frazione di eiezione media era più bassa, la classe NYHA più avanzata, la cardiopatia ischemica più rappresentata).

Da ciò si potrebbe addirittura giungere alla conclusione che la garanzia di pari sopravvivenza in una popolazione più grave rispetto ad una meno grave, sia una dimostrazione di maggiore efficacia della terapia che ha prodotto il primo effetto (CRT-D nello studio COMPANION) rispetto alla seconda (CRT-P nello studio CARE-HF).

Tutta questa serie di considerazioni potrebbe comunque costituire la base per supportare una raccomandazione di classe I con livello di evidenza A anche per la CRT-D per i pazienti con SCC medio-avanzato già in terapia medica ottimizzata[16,17]. In ogni caso il teorico beneficio in termini di minor mortalità globale garantito dalla CRT-D rispetto alla CRT-P rimane scientificamente insostenibile, ma non per questo le due terapie possono essere considerate di eguale efficacia.

Ruolo della presenza di comorbilità nella scelta tra pacemaker o defibrillatore con funzione di resincronizzazione cardiaca

Dal punto di vista clinico, al fine di ottimizzare le indicazioni e le risorse, è fondamentale individuare il singolo paziente che può ottenere il maggior vantaggio dall'utilizzo della CRT-P o della CRT-D. Differenti popolazioni di pazienti con SCC possono avere differente risposta alla CRT. In ogni caso non disponiamo di studi che abbiano verificato direttamente l'effetto della prevalenza delle varie comorbilità sul risultato della CRT analizzato in termini di sopravvivenza.

Un'analisi *post-hoc* dello studio MADIT II[18] ha dimostrato un rapporto diretto tra rischio di morte e peggioramento della funzione renale (incremento del 16% del rischio di morte ogni 10 unità di riduzione del filtrato glomerulare) e nessun beneficio in termini di sopravvivenza derivante dall'ICD nei pazienti con insufficienza renale avanzata. Nello stesso studio altri predittori si sono dimostrati in grado di influire sulla sopravvivenza indipendentemente dalla presenza della terapia con ICD (Tabella 1).

Tuttavia i pazienti inclusi nello studio MADIT II non avevano ricevuto una CRT. Si deve effettivamente considerare che quest'ultima potrebbe essere di beneficio almeno nei riguardi delle variabili cliniche favorevolmente influenzate dalla CRT stessa. La disfunzione renale potrebbe essere un esempio[19,20].

Tabella 1. Rischio di mortalità per tutte le cause in un gruppo di 445 pazienti inclusi nel braccio terapia convenzionale dello studio MADIT II, selezionato in base alla presenza di fattori di rischio [23 pazienti con insufficienza renale avanzata (creatinina >50 mg/dl) sono stati esclusi dall'analisi].

Fattore di rischio	HR	IC 95%	p
Classe NYHA >II	1.87	1.23-2.86	0.004
Fibrillazione atriale	1.87	1.05-3.22	0.034
Durata QRS >120 ms	1.65	1.08-2.51	0.020
Età >70 anni	1.57	1.02-2.41	0.042
Creatinina >26-<50 mg/dl	1.56	1.00-2.42	0.048

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.
Da Goldenberg et al.[18], modificata.

Un recente studio osservazionale monocentrico ha analizzato 542 pazienti consecutivi trattati con CRT-P o CRT-D ed ha dimostrato che i pazienti con storia di insufficienza renale, diabete mellito, fibrillazione atriale e QRS largo, hanno un aumentato rischio di morte[21]. Le implicazioni riguardanti il limite degli studi osservazionali nel fornire il dato sul quale costruire decisioni cliniche, sono ben note, ma la strada giusta potrebbe essere proprio questa: in mancanza di dati certi sull'effettiva superiorità di un trattamento nei confronti dell'altro (CRT-P vs CRT-D) potrebbe essere di aiuto proprio il buon senso clinico. La CRT-D potrebbe essere una scelta di base per i pazienti con doppia indicazione a ricevere un dispositivo impiantabile (ICD + CRT). La CRT-P potrebbe essere destinata a quel gruppo di pazienti che, nonostante le indicazioni a ricevere una CRT-D, presentino comorbilità tali da costituire un limite di per sé alla sopravvivenza, indipendentemente dalla presenza di un *backup* di defibrillazione. La CRT-P potrebbe essere sufficiente in questo gruppo di pazienti per il miglioramento dei sintomi e per la riduzione delle ospedalizzazioni correlate con lo SCC.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:04:34

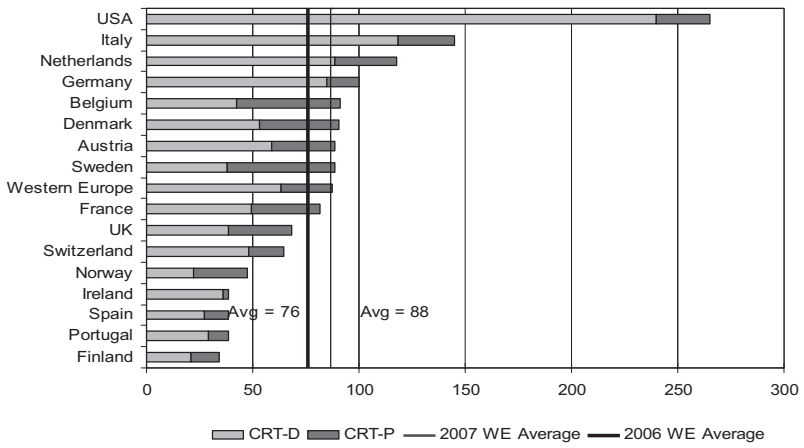

Figura 1. *Impianti di defibrillatore o pacemaker con funzione di resincronizzazione cardiaca (CRT-D o CRT-P) espressi in numero per milioni di abitanti nei vari paesi. Si noti la rilevante differenza tra impianti negli Stati Uniti ed in Europa e la grande variabilità tra gli stessi paesi componenti la comunità europea. Si noti, inoltre, una rilevante variabilità anche per quanto riguarda la quota di reciproco utilizzo di CRT-P rispetto a CRT-D nei vari paesi.*
Fonte: Eucomed.

Valutazione dei costi

È presente un'ampia variabilità nell'utilizzo della CRT nei diversi paesi. Negli Stati Uniti, la CRT-D è utilizzata nell'80% dei pazienti con indicazioni[22], in Europa questa percentuale è più variabile ed è compresa tra il 9% e il 92% (mediana 45%)[23]. Nella Figura 1 è rappresentata la situazione di utilizzo della terapia CRT negli Stati Uniti ed in Europa.

La decisione di includere un *backup* di defibrillazione per un paziente con indicazione a ricevere una CRT ha un impatto significativo in termini di costi per il sistema sanitario. Le stime di costo-efficacia incrementale sono piuttosto variabili. Una valutazione ottenuta dai dati dello studio COMPANION, nella quale si prevede l'estensione del beneficio della CRT a 7 anni dall'impianto del dispositivo, riporta valori di $19.660 per anno di vita guadagnato (QALY) per la CRT-P e di $43.000 per QALY per la CRT-D, rispetto alla terapia medica ottimizzata[24]. Si conclude che la CRT-P è più conveniente in termini di costo-efficacia rispetto alla CRT-D, ma che i valori di costo-efficacia della CRT di per sé (con o senza ICD) sono comunque ampiamente compresi entro i range di accettabilità dei *benchmark* per gli interventi terapeutici (compresi tra $50.000 e $100.000 per QALY). Si può concludere affermando che il beneficio clinico derivante dall'utilizzo della CRT-P o della CRT-D è ottenibile a costi ragionevoli[24]. Ogni altra considerazione economica tesa a definire il rispettivo valore di costo-efficacia della CRT-P vs la CRT-D non è scientificamente sostenibile in quanto manca uno studio di comparazione diretta tra le due terapie.

Considerazioni conclusive

I dati derivanti dagli studi randomizzati e controllati indicano che la CRT riduce la mortalità e le ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco medio-avanzato. La terapia con ICD riduce la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco di differente eziologia e classe funzionale. L'associazione della CRT e della terapia con ICD (CRT-D) produce un effetto additivo sulla riduzione di morte, ma non è chiaro a quanto ammonti l'effettivo impatto clinico e, soprattutto, quanto sia il vantaggio netto rispetto alla sola CRT. In letteratura non esiste alcun confronto diretto tra le due terapie, nell'ambito di uno studio randomizzato e controllato, quindi non disponiamo di alcun dato definitivo in merito. Per la stessa ragione non può essere concluso che le due terapie abbiano un'efficacia sovrapponibile.

Il confronto tra CRT-P e CRT-D rimane quindi argomento di grande controversia nell'ambito del quale vi sarebbe ampio spazio di ricerca. Sulla base di queste considerazioni, al fine di ottimizzare le indicazioni cliniche e le risorse disponibili, è fondamentale individuare il singolo paziente che può ottenere il maggior vantaggio dall'utilizzo della CRT-P o della CRT-D.

Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119: 1977-2016.
3. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. Lancet 2005; 365: 1877-89.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:04:34

5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-37.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, 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: 2140-50.
7. Cleland JG, 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.
8. 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.
9. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008; 117: e350-e408.
10. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al, for the MIRACLE ICD Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289: 2685-94.
11. 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: 1454-9.
12. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al, for the Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, and indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. Circulation 2004; 110: 2864-8.
13. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2007; 335: 925.
14. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA 2007; 297: 2502-14.
15. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al, for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007; 99: 232-8.
16. Lam SK, Owen A. What is the level of evidence for combined cardiac resynchronization and defibrillation therapy in heart failure? [letter] Eur Heart J 2008; 29: 682-3.
17. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. What is the level of evidence for combined cardiac resynchronization and defibrillation therapy in heart failure? [letter] Eur Heart J 2008; 29: 683-4.
18. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al, for the MADIT II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 288-96.
19. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. Europace 2009; 11: 1469-75.
20. Amin MS, Fox AD, Kalahasty G, Shepard RK, Wood MA, Ellenbogen KA. Benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in the setting of chronic kidney disease: a decision model analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 1275-80.
21. Bai R, Di Biase L, Elayi C, et al. Mortality of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: identification of predictors. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 1259-65.
22. Alaeddini J, Wood MA, Amin MS, Ellenbogen KA. Gender disparity in the use of cardiac resynchronization therapy in the United States. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 468-72.
23. Ector H, Vardas P, for the European Heart Rhythm Association. European Society of Cardiology. Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the registry of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J Suppl 2007; 9: I44-I49.
24. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow ML, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2311-21.