- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:53

Quale ruolo per l'ecocardiografia nella selezione dei pazienti candidati a terapia di resincronizzazione cardiaca

Pietrocarlo Gazzaniga, Daniela Maria Tovena, Massimiliano Nanetti, Angelo Lodi Rizzini, Antonio Foffa, Giuseppe Inama

U.O. di Cardiologia, Dipartimento Cardiocerebrovascolare, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Key words:
Cardiac resynchronization therapy; Echocardiography.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has an established role in the treatment of end-stage, drug-refractory heart failure patients. Large randomized controlled trials have demonstrated that CRT improves morbidity and mortality and, in current practice, there is a substantial number of patients treated with CRT for off-label indications. Nevertheless, a significant proportion of patients lack clinical and echocardiographic improvement or even deteriorate. Novel, sophisticated echocardiographic techniques seem promising in predicting response to CRT but need adequate training and refinements. In the meantime, a comprehensive, multiparametric echocardiographic approach is probably required for a better evaluation of mechanical dyssynchrony. Other non-invasive cardiac imaging modalities, including magnetic resonance and multislice computed tomography, are providing further insight into the pathophysiological mechanisms underlying CRT response. An integrated approach based on multimodality cardiac imaging may aid to optimize the selection of heart failure patients who are candidate to CRT.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 130S-133S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Pietrocarlo Gazzaniga
U.O. di Cardiologia
Dipartimento Cardiocerebrovascolare
A.O. Ospedale Maggiore
Largo U. Dossena, 2
26013 Crema (CR)
E-mail: piegazz@libero.it

Introduzione

Nell'ultimo decennio la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), dati gli innegabili benefici clinici e strumentali[1,2], si è affermata come la miglior modalità terapeutica non farmacologica per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, raccomandata in prima istanza dalle linee guida europee e americane[3,4]. Nel mondo reale, una "istantanea" della pratica corrente proviene dalla European CRT Survey, che ha evidenziato come una quota significativa dei pazienti trattati aveva indicazioni *off-label* (Tabella 1)[5]. La percentuale di pazienti che non paiono beneficiare clinicamente della CRT, i cosiddetti *non-responder*, rimane elevata, pari almeno al 25-30%, mentre il 55% non mostra quella significativa riduzione dei volumi ventricolari, il rimodellamento inverso, ritenuto un marker prognosticamente più valido di risposta alla CRT[6]. Questi dati sono rilevanti in ragione di una terapia costosa, invasiva, non scevra di complicanze, con difficoltà procedurali non indifferenti[7] (Tabella 2).

La durata del QRS è considerato il criterio più appropriato per la selezione dei pazienti cui impiantare un dispositivo atrio-biventricolare, perché indicatore di anomala attivazione elettrica, marker surrogato di dissincronia meccanica (DM), il vero bersaglio della CRT. È stato dimostrato che i pazienti con insufficienza cardiaca e minima o assente DM hanno prognosi infausta e una minor probabilità di risposta alla CRT[8]. Sfortunatamente la durata del QRS non si correla bene con la presenza di DM[9], e i principali trial, come il COMPANION, il CARE-HF e il recente MADIT-CRT, hanno mostrato un chiaro beneficio solo nei pazienti con durata del QRS >150 ms[10].

Quantizzazione della dissincronia meccanica

L'ecocardiografia è la metodica più usata per studiare la DM grazie all'elevata risoluzione spaziale e temporale, dimostrando la validità della relazione fisiopatologica fra DM e risposta alla CRT[6].

La DM può manifestarsi a vari livelli: atrioventricolare, interventricolare, intraventricolare (DM ventricolare sinistra); quest'ultima rappresenta il principale fattore di inefficiente *performance* sistolica, tipicamente in presenza di blocco di branca sinistra, ed è considerata il meccanismo chiave della risposta alla CRT; già una valutazione qualitativa, visiva, di un movimento oscillante del ventricolo sinistro con rotazione in senso orario dell'apice, fornisce una prima importante stima della presenza di DM ventricolare sinistra[11].

Numerosi piccoli studi presso singoli centri hanno tentato vari approcci basati sugli ultrasuoni per quantificare la DM e predire il risul-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:53

Tabella 1. Terapia di resincronizzazione cardiaca: esperienza pratica in Europa. La European CRT Survey in 2438 pazienti.

38% con durata QRS <150 ms (9% <120 ms)
26% upgrade di pacemaker/defibrillatore
23% fibrillazione atriale
Studio della dissincronia meccanica nel 54% dei casi
Impianto basato su una combinazione di dati (QRS e dissincronia meccanica) nel 47% dei casi

Tabella 2. Razionale per ottimizzare la selezione dei pazienti da candidare a terapia di resincronizzazione cardiaca.

30-50% non-responder (costo stimato in Europa pari a €7.5 miliardi)
A differenza dei farmaci, i dispositivi atrio-biventricolari:
- hanno un maggior costo iniziale
- possono comportare complicanze significative:
4.3% problemi meccanici
0.3-0.5% rischio di morte
1-2% rischio di ferita o infezione
- possono presentare difficoltà di rimozione

tato della CRT. Tutte le tecniche ecocardiografiche (Tabella 3) dall'M-mode al Doppler tradizionale pulsato e continuo, al Doppler tissutale (TDI), sono state impiegate ricavando vari indici di DM: un'affannosa caccia al numero magico o, come da molti definita, una sorta di ricerca del Santo Graal; in generale questi studi hanno documentato un'elevata sensibilità e specificità, dall'80% al 90%, nel predire la risposta alla CRT. È stata studiata soprattutto la DM ventricolare sinistra utilizzando il TDI a codifica di colore per valutare la funzione sistolica longitudinale, misurando le velocità miocardiche e determinando le differenze temporali di contrazione nei vari segmenti del ventricolo sinistro. Sono stati proposti molteplici indici da quello di Bax (ritardo setto-laterale) a quello di Yu (la deviazione standard del tempo al picco della velocità sistolica in 12 segmenti) tanto per citare i più noti, fino al *tissue synchronization imaging* (TSI), estensione tecnologica del color TDI[12]. Sebbene il TDI abbia un'elevata risoluzione temporale, vi sono molti problemi tecnici per il suo utilizzo che vanno dalla difficoltà nel definire il picco di contrazione nelle curve piatte di velocità del cuore insufficiente, agli artefatti e alle variazioni spaziali e temporali del segnale, senza distinzione tra i movimenti attivi di contrazione da quelli passivi di trascinamento. Lo *strain* e *strain rate imaging* hanno il vantaggio teorico di poter differenziare i movimenti attivi di contrazione miocardica dai movimenti di traslazione passiva; lo *strain* longitudinale è calcolato linearmente dai dati di velocità al TDI come percentuale di accorciamento, ma è tecnicamente difficile perché è valutato lungo le linee di scansione, è angolo-dipendente e quindi problematico nei cuori a forma sferica degli scompensati.

Tabella 3. Dissincronia meccanica: modalità di valutazione ecocardiografica.

Analisi Doppler spettrale
Analisi M-mode (setto/parete posteriore)
Doppler tissutale
Pulsato
A codifica di colore
Tissue synchronization imaging
Studio della deformazione
Doppler tissutale (longitudinale)
Strain bidimensionale (longitudinale e radiale)
Ecocardiografia tridimensionale

Si era così creata una vera e propria Torre di Babele di marker di DM, oltre che di varie definizioni di successo procedurale e, come Marwick[13] ha argutamente scritto, "all'astuto osservatore la fecondità di questo campo di ricerca doveva suonare come un campanello d'allarme: una metodica veramente performante è improbabile che produca così tante varianti".

Lo studio PROSPECT

Molti addetti ai lavori non sono quindi rimasti sorpresi dei deludenti risultati del trial PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy)[14], studio multicentrico, non randomizzato, osservazionale, che si proponeva di valutare se diversi indici ecocardiografici di DM potessero risultare utili nel predire la risposta alla CRT: il valore predittivo di una dozzina di parametri ecocardiografici è risultato modesto, con larghe variazioni intra- e interosservatore.

Molte perplessità sono sorte attorno a questo studio, ritenuto da molti mal concepito e condotto: non vi è stato un sufficiente addestramento degli operatori, i centri sono stati scelti più in base alla capacità di impianto che per l'esperienza ecocardiografica. La selezione dei pazienti non è stata certo accurata se è vero che oltre il 20% dei soggetti arruolati aveva una frazione di eiezione >35%. Una grande percentuale dei dati ecocardiografici è risultata non valutabile, dal 50% all'81%, con bassa fattibilità sia per l'imaging con TDI che per l'M-mode. Inoltre, la variabilità interosservatore per le misurazioni dell'M-mode e del TDI è risultata ampia, indicando la mancanza di una standardizzazione per l'analisi e l'acquisizione dei dati[15]. Le conclusioni del PROSPECT hanno di fatto escluso l'ecocardiografia dalla selezione dei pazienti, visto che nessun parametro ecocardiografico è risultato affidabile nel predire la risposta alla CRT. Analoghe, negative, conclusioni sono arrivate dallo studio RethinQ[16], che si proponeva di valutare il ruolo della CRT in pazienti a QRS stretto (<130 ms) e DM valutata con TDI, che non ha evidenziato alcun beneficio; da tutto ciò la disillusione riguardo a una tecnica che aveva tanto contribuito alla ricerca di base sulla fisiopatologia della CRT.

La Società Americana di Ecocardiografia ha pertanto raccomandato di non utilizzare i risultati dell'esame ecocardiografico per negare l'impianto di un pacemaker biventricolare ai pazienti con indicazione alla CRT sulla base delle linee guida[12].

Nuove prospettive ecocardiografiche

Tuttavia, recenti, avanzate tecniche ecocardiografiche come l'analisi *speckle tracking* (ST) della deformazione miocardica risultano foriere di informazioni in merito alla selezione dei pazienti, all'impianto degli elettrocateteri, all'ottimizzazione dei dispositivi e alle cause di mancata risposta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:53

La ST è una metodica indipendente dall'angolo di incidenza degli ultrasuoni, meno operatore-dipendente, più riproducibile del TDI, e permette di esaminare anche i segmenti apicali. Vari studi ne hanno dimostrato l'utilità nel quantificare la DM ventricolare sinistra e nel predire la risposta alla CRT[17]. È stata proposta per lo studio della dissincronia radiale misurando la differenza temporale fra i picchi delle curve di deformazione di segmenti opposti: un valore cut-off di 130 ms predice la risposta alla CRT, nel senso di rimodellamento ventricolare sinistro inverso o miglioramento della frazione di eiezione, con elevata sensibilità e specificità[18]. Un altro approccio è stato quello di combinare le informazioni di dissincronia radiale ottenute con la ST e di dissincronia longitudinale per mezzo del DTI: il valore predittivo è significativamente aumentato[19]. Ancora, impiegando la ST per lo studio della DM ventricolare sinistra longitudinale, si ricava lo *strain delay index*, cioè la somma delle differenze fra *strain* di picco e telesistolico di 16 segmenti miocardici; un valore >25% è risultato altamente predittivo di rimodellamento ventricolare inverso[20]. Tale parametro dovrebbe stimare la contrazione post-sistolica di segmenti miocardici dissincroni ma vitali, con valori più elevati a significare una maggior dissipazione di energia, potenzialmente recuperabile dalla CRT.

L'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale ha il vantaggio di calcolare più accuratamente i volumi e la frazione di eiezione e di studiare globalmente la DM ventricolare sinistra in un solo battito. Si ricava così il *systolic dyssynchrony index*[21], espressione della dispersione temporale nel raggiungimento dei volumi minimi regionali in 16 o 17 segmenti, riproducibile graficamente con mappe polari parametriche che evidenziano i segmenti attivati più tardivamente. L'applicazione della ST all'imaging tridimensionale, valutando la deformazione miocardica attiva in tre piani ortogonali dall'intero volume del ventricolo sinistro, potrebbe rappresentare la "soluzione finale" per migliorare la selezione dei pazienti, ma è una metodica ancora in fase di valutazione, non disponibile per tutte le apparecchiature ecocardiografiche, con un'importante limitazione nella bassa risoluzione temporale[22].

Attualmente, ciò che appare fattibile e consigliabile[23], in particolare per i pazienti con durata del QRS intermedia, da 120 a 150 ms, è un approccio pluriparametrico, meccanicistico, cercando la DM in più livelli. In questa ottica uno studio multicentrico francese[24] ha valutato la DM integrando diversi parametri ecocardiografici convenzionali: specificità e potere predittivo positivo aumentavano in proporzione al numero di criteri positivi per DM.

Altri autori hanno ipotizzato che la risposta alla CRT sia mediata da multipli meccanismi indipendenti[11]; il *septal flash* o *bounce* settale, oscillazione settale rapida sinistra-destra durante il periodo di contrazione isovolumetrica, espressione di DM ventricolare sinistra indotta dal blocco di branca sinistra, è solo uno di questi, mentre la valutazione omnicomprensiva della DM è risultata predittiva di risposta alla CRT con una sensibilità e una specificità rispettivamente del 100% e del 55%.

Imaging non invasivo integrato

È opinione comune che la DM, base fisiopatologica della risposta alla CRT, sia condizione necessaria ma non sufficiente per garantire il successo della terapia. Numerosi altri fattori possono influenzarne l'esito (Tabella 4).

Recenti evidenze suggeriscono che la sede dell'attivazione meccanica più tardiva, generalmente posterolaterale, identificabile con TDI, ST o ecocardiografia tridimensionale in tempo reale, sia la regione di stimolazione preferibile, dato che i pazienti traggono maggior beneficio sia in acuto che a lungo termine rispetto a quelli con impianto discordante dell'elettrocatetere[18,25]. Tuttavia anche un impianto "concordante" può accompagnarsi a una scarsa risposta clinica e strumentale in presenza di cicatrici estese, soprattutto se transmurali. La risonanza magnetica, con la tecnica del *late gadolinium enhancement*, si propone come *gold standard* per l'identificazione della cicatrice miocardica grazie alla sua elevata risoluzione spaziale. La tomografia computerizzata multistrato fornisce poi un'informazione essenziale sull'accessibilità del circolo venoso della zona bersaglio e, quindi, per l'eventuale opzione chirurgica per via epicardica; nei pazienti con pregresso infarto miocardico infatti l'anatomia venosa può risultare inadeguata.

Anche la vitalità miocardica, evocabile con eco-dobutamina a basse dosi, può condizionare la risposta alla CRT. La riserva contrattile globale è definita in base all'aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra, mentre la riserva contrattile nella regione dissincrona si valuta studiando la deformazione radiale. I pazienti *responder* mostrano un significativo incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra durante eco-stress rispetto ai *non responder*, laddove una riserva contrattile nell'area di posizionamento della guida sinistra è stata osservata solo nei *responder*[26]. Appare quindi necessario un approccio integrato, con più tecniche di imaging, al problema della selezione dei pazienti con scompenso cardiaco refrattario candidati alla CRT, per meglio identificare i *non responder* e ottimizzare il rapporto costo-beneficio. Associando l'informazione della DM a quelle della localizzazione/estensione della cicatrice miocardica e dell'anatomia venosa, sarà possibile stimare la probabilità di risposta alla CRT.

Tabella 4. Terapia di resincronizzazione cardiaca: cause di mancata risposta.

Assenza di dissincronia meccanica
Errata posizione del catetere
Cicatrice nella sede di stimolazione ideale
Esteso carico cicatriziale (>50% del ventricolo sinistro)
Riduzione/assenza della riserva contrattile globale/regionale
Progressione della malattia di base
Insufficienza mitralica severa
Ipertensione arteriosa polmonare
Disfunzione ventricolare destra
Comorbilità

Conclusioni

L'ecocardiografia, per quanto non considerata dalle ultime linee guida, mantiene un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti, essendo la metodica di scelta per la valutazione morfofunzionale cardiaca ed in quanto, grazie agli avanzamenti tecnologici in atto, può contribuire in modo sostanziale a comprendere i complessi fenomeni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:53

della meccanica cardiaca che sottendono al funzionamento di tale terapia.

È attualmente ragionevole un approccio ecocardiografico poliparametrico, oltre a una valutazione complessiva di tutti i fattori in grado di influenzare l'esito della CRT, avvalendosi delle altre modalità di imaging cardiaco.

Riassunto

La terapia di resincronizzazione cardiaca ha ormai un ruolo definito nel trattamento dell'insufficienza cardiaca avanzata. I grandi trial hanno inequivocabilmente dimostrato i benefici in termini di riduzione di morbilità e mortalità e la pratica corrente ha già coinvolto gruppi di pazienti con indicazioni meno stringenti secondo le linee guida. Persiste il dato negativo di una quota consistente di pazienti *non responder* sia dal punto di vista clinico che strumentale. Attualmente, in attesa della validazione di nuove, promettenti tecniche ecocardiografiche, si ritiene opportuno un approccio poliparametrico, meccanicistico, continuando ad utilizzare questa versatile metodica non invasiva per dimostrare, con più accuratezza, la presenza di dissincronia cardiaca. Nello stesso tempo, altre modalità di imaging cardiaco, come la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata multistrato, si sono chiaramente imposte per la valutazione di fondamentali problematiche fisiopatologiche, condizionanti una possibile mancata risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Parole chiave: Ecocardiografia; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2006; 27: 2682-8.
2. McAlister FA, Ezekowitz JA, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA 2007; 297: 2502-14.
3. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. Heart Rhythm 2008; 5: 934-55.
4. 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.
5. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. Eur Heart J 2009; 30: 2450-60.
6. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 - issues before device implantation. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2153-67.
7. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1960-4.
8. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1834-40.
9. Mollema SA, Bleeker GB, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. Am J Cardiol 2007; 100: 1665-70.
10. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. N Engl J Med 2009; 361: 1329-38.
11. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Eur Heart J 2009; 30: 940-9.
12. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 191-213.
13. Marwick TH. Hype and hope in the use of echocardiography for selection for cardiac resynchronization therapy: the Tower of Babel revisited. Circulation 2008; 117: 2573-6.
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi, L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117: 2608-16.
15. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1933-43.
16. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. N Engl J Med 2007; 357: 2461-71.
17. Delgado V, Mooyaart EA, Ct Ng A, et al. Echocardiography and non-invasive imaging in cardiac resynchronization therapy. Minerva Cardioangiol 2010; 58: 313-32.
18. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006; 113: 960-8.
19. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1476-83.
20. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2008; 118: 1130-7.
21. Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 392-9.
22. Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J 3rd. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. Am J Cardiol 2010; 105: 235-42.
23. Mele D, Martiniello RA, Ghio S. L'ecocardiografia nella terapia di resincronizzazione cardiaca. Linee guida della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC). Milano: SIEC Servizi, 2009: 231-9.
24. Lafitte S, Reant P, Zaroui A, et al. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responder patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. Eur Heart J 2009; 30: 2880-7.
25. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1402-9.
26. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. Am Heart J 2007; 154: 1160-5.