

## Prevenzione della morte improvvisa nel paziente con insufficienza cardiaca: terapia di resincronizzazione cardiaca con o senza *back-up* di defibrillazione

Roberto F.E. Pedretti, Antonio Laporta, Sergio Masnaghetti, Rosa Raimondo, Mario Salerno, Francesco Santoro, Raffaella Vaninetti

U.O. di Cardiologia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico di Tradate, Tradate (VA)

**Key words:**

Cardiac resynchronization therapy; Heart failure; Implantable defibrillators; Sudden death.

The prevalence and incidence of heart failure are progressively increasing in both Europe and the United States. Despite many advances in diagnosis and therapy, morbidity and mortality remain high and long-term prognosis is still poor in most heart failure patients. The use of implantable devices, cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter-defibrillators plays a pivotal role in the treatment of heart failure. Cardiac resynchronization therapy improves survival and reduces cardiac mortality due to either sudden or non-sudden death. In clinical practice, patients with an indication for cardiac resynchronization therapy should be carefully evaluated in view of a potential concomitant indication for defibrillator implantation. The combination of the two therapies may have maximal beneficial effects on prognosis.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 134S-136S)

© 2010 AIM Publishing Srl

**Per la corrispondenza:**

Dr. Roberto F.E. Pedretti

U.O. di Cardiologia  
IRCCS Fondazione  
Salvatore Maugeri  
Istituto Scientifico  
di Tradate

Via Roncaccio, 16  
21049 Tradate (VA)

E-mail:  
roberto.pedretti@fsm.it

L'insufficienza cardiaca è una patologia la cui rilevanza epidemiologica è in continua e progressiva crescita, in termini sia di prevalenza che di incidenza, con ricadute assistenziali ed economiche di grande rilevanza. Nonostante molti progressi siano stati compiuti nella diagnosi e nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nelle ultime due decadi, la morbilità e la mortalità per questa patologia rimangono elevate e la prognosi infausta.

Nella terapia dello scompenso cardiaco ha acquisito un ruolo preciso e ben consolidato il trattamento con dispositivi impiantabili, defibrillatori e terapia di resincronizzazione mediante pacemaker biventriolare. Numerosi studi clinici hanno infatti chiaramente dimostrato come i defibrillatori impiantabili siano in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza nei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia ischemica e non ischemica<sup>1-5</sup>. Anche il trattamento di resincronizzazione si è dimostrato in grado di migliorare la capacità funzionale e la qualità della vita, nonché la sopravvivenza, di per sé e in associazione a defibrillatore<sup>6-9</sup>.

In particolare, mentre lo studio COMPANION [in soggetti con insufficienza cardiaca, classe NYHA III-IV, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS)  $\leq 35\%$  e durata del QRS  $\geq 120$  ms] aveva dimostrato un significativo effetto sulla mortalità da parte della terapia di resincronizzazione solo quando associata al defibrillatore<sup>7</sup>, lo studio CARE-HF (in sog-

getti con insufficienza cardiaca, classe NYHA III-IV, FEVS  $\leq 35\%$  e durata del QRS  $\geq 120$  ms) aveva dimostrato come anche la resincronizzazione di per sé fosse in grado di ridurre la mortalità, totale, da insufficienza cardiaca ed improvvisa<sup>8,9</sup>. Come dimostrato nella metanalisi di McAlister et al.<sup>6</sup> il trattamento con resincronizzazione porta ad un miglioramento di almeno una classe NYHA nel 59% dei soggetti trattati vs il 39% dei controlli, migliora la FEVS (del 3% vs i controlli), migliora la sopravvivenza (rischio relativo 0.64); il numero di pazienti da trattare per prevenire una morte è rispettivamente di 29 a 6 mesi, 13 a 2 anni e 9 a 3 anni. Il beneficio sulla sopravvivenza tende pertanto ad incrementare con la durata del follow-up.

La capacità della resincronizzazione di migliorare la prognosi e la sopravvivenza ha pertanto generato un dibattito circa la gestione ottimale dei due trattamenti: defibrillazione, resincronizzazione o entrambi.

È ragionevole ritenere che l'associazione dei due trattamenti possa condurre ad un maggiore beneficio in termini di sopravvivenza rispetto ad ognuno dei trattamenti considerati individualmente, ammesso che le frequenze di complicazioni correlate all'impianto siano analoghe nelle due diverse modalità (sola resincronizzazione vs impianto combinato) e che il rapporto costo-efficacia sia sostenibile.

La metanalisi di McAlister et al.<sup>6</sup> fornisce interessanti informazioni su entrambi i punti

indicati. L'impianto di un dispositivo di resincronizzazione con *back-up* di defibrillazione, rispetto alla sola resincronizzazione, non condiziona un significativo incremento di complicazioni di tipo meccanico o di decessi periprocedurali, anche i malfunzionamenti del dispositivo e dei cavi, così come le infezioni del sito di impianto, appaiono non dissimili. Sovrapponibile è anche il successo di impianto (93.7 vs 93%)<sup>6</sup>.

Meno chiari appaiono invece i dati per quanto riguarda il rapporto costo-efficacia: se soddisfacente è il rapporto costo-efficacia della terapia di resincronizzazione nel confronto con la terapia medica (\$10.192 vs \$38.202) meno favorevole è invece il confronto tra terapia di resincronizzazione e il trattamento combinato (resincronizzazione + defibrillatore impiantabile). In questo caso il costo addizionale per *quality adjusted life-years* risulta pari a \$171.538, valore decisamente non accettabile da un punto di vista economico.

Una possibile soluzione di questo aspetto può essere una miglior selezione dei pazienti candidati ad un defibrillatore, impiegando non solo la FEVS ma anche ulteriori indicatori di prognosi addizionali e sinergici. A tal proposito è importante sottolineare che non solo test diagnostici ma anche semplici variabili cliniche possono essere impiegate a tale scopo. Goldenberg et al.<sup>10</sup> hanno dimostrato nella casistica dello studio MADIT II che l'assenza di alcuni semplici fattori di rischio (classe NYHA >II, presenza di fibrillazione atriale, durata del QRS >120 ms, età >70 anni, urea >26 mg/dl e <50 mg/dl), evidente nel 28% della casistica del MADIT II, identifica una popolazione a basso rischio nella quale il defibrillatore non è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza rispetto al trattamento medico. Al contrario il beneficio sulla sopravvivenza indotto dal defibrillatore è chiaramente apprezzabile nel rimanente 64% della popolazione del MADIT II caratterizzata da ≥1 fattori di rischio già sopra elencati<sup>10</sup>. Il defibrillatore non è utile nemmeno nel 4.8% della popolazione del trial, identificabile come a rischio molto elevato per la presenza di significativa insufficienza renale (urea >50 mg/dl e/o creatinemia >2.5 mg/dl), nella quale la mortalità per ogni causa appare assai elevata (a 3 anni pari a circa il 60-70%) ma simile nei gruppi defibrillatore e controllo<sup>10</sup>.

Una prima conclusione potrebbe pertanto essere quella di ritenere in generale preferibile la terapia di associazione tra resincronizzazione e defibrillatore, applicandola ogniqualvolta vi sia la presenza contemporanea di entrambe le indicazioni. Questo concetto riassume le raccomandazioni delle più recenti linee guida<sup>11</sup>. Le linee guida infatti ricordano come vi sia forte evidenza che la resincronizzazione è in grado di migliorare i sintomi, la capacità funzionale, la qualità della vita, la FEVS e la sopravvivenza e di ridurre le ospedalizzazioni nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con persistenza di sintomi nonostante una terapia medica ottimizzata e dissincronia cardiaca (per QRS prolungato all'ECG)<sup>11</sup>. Le linee guida ricordano appunto che l'uso del defibrillatore in associazione alla terapia di resincronizzazione dovrebbe basarsi esclusivamente sulla concomitante indicazione a tale trattamento.

Nel tentativo di personalizzare al meglio la terapia in ogni singolo paziente, uno sforzo dovrebbe essere compiuto nella valutazione critica dell'indicazione al defibrillatore al fine di limitare il trattamento alla sola resincroniz-

zazione in quei pazienti a troppo elevato rischio come quelli identificati da Goldenberg et al.<sup>10</sup>. In tale sforzo di previsione anche sistemi di valutazione più complessi possono essere di aiuto al clinico, quale ad esempio quello proposto dal Seattle Heart Failure Model<sup>12</sup>. In un recente articolo Levy et al.<sup>13</sup> hanno dimostrato nella popolazione dello studio SCD-HeFT come questo modello predittivo di mortalità possa essere efficacemente usato per identificare sottogruppi con diverse aspettative di mortalità massimizzando i benefici indotti dal defibrillatore.

Quanto sopra riportato potrebbe richiedere un rapido riaggiornamento stante la recente pubblicazione dello studio MADIT-CRT<sup>14</sup>. Questo studio è stato disegnato per verificare se la terapia di resincronizzazione sia in grado di ridurre il rischio di morte o di eventi correlati all'insufficienza cardiaca in pazienti con sintomatologia moderata, ridotta FEVS e QRS allargato. Nello studio sono stati arruolati e seguiti 1820 pazienti con cardiopatia ad eziologia ischemica e non, FEVS ≤30%, QRS di durata ≥130 ms e classe NYHA I o II. I pazienti sono stati trattati con terapia di resincronizzazione associata al defibrillatore o con solo defibrillatore, con rapporto 3:2. L'endpoint primario dello studio era la morte per ogni causa o un evento correlato allo scompenso cardiaco. Ad un follow-up medio di 2.4 anni, l'occorrenza di un endpoint primario si è verificata nel 17.2% del gruppo con terapia combinata e nel 25.3% dei pazienti trattati con solo defibrillatore (p = 0.001). La superiorità del trattamento di associazione era correlata ad una riduzione del 41% del rischio di eventi dovuti ad insufficienza cardiaca, particolarmente nei soggetti con durata del QRS ≥150 ms. Nel gruppo con terapia di associazione si è inoltre osservato un miglioramento della FEVS e una riduzione dei volumi ventricolari. Al contrario nei due gruppi a confronto non è risultata apprezzabile alcuna significativa differenza di mortalità, pari al 3% per anno in entrambi i gruppi.

Questo studio suggerisce quindi la possibilità che in pazienti con indicazione al defibrillatore per severa riduzione della FEVS ma buona classe funzionale, in presenza di un QRS prolungato, la resincronizzazione possa ridurre la progressione dello scompenso e la sua morbilità.

In generale la terapia di resincronizzazione migliora la sopravvivenza anche mediante una riduzione della morte improvvisa. È molto importante ogniqualvolta vi è indicazione a tale terapia valutare la presenza di una contemporanea indicazione al defibrillatore. La scelta di associare i due trattamenti deve tener conto dell'aspettativa e qualità di vita post-impianto. A tale proposito sistemi di score clinico possono essere utili per migliorare le capacità di previsione. I risultati dello studio MADIT-CRT potrebbero presto modificare le indicazioni alla terapia di resincronizzazione con l'opportunità di un trattamento di associazione anche in soggetti con ridotta FEVS, dissincronia e buona classe funzionale.

## Riassunto

L'insufficienza cardiaca è una patologia la cui rilevanza epidemiologica è in continua e progressiva crescita. Nonostante i molti progressi compiuti, la morbilità e la mortalità per questa patologia rimangono elevate e la prognosi infausta. Nella terapia dello scom-

penso cardiaco ha acquisito un ruolo preciso e ben consolidato il trattamento con dispositivi impiantabili, resincronizzazione e defibrillatore impiantabile. In generale la terapia di resincronizzazione migliora la sopravvivenza anche mediante una riduzione della morte improvvisa. È molto importante ogniqualvolta vi è indicazione a tale terapia valutare la presenza di una indicazione anche al defibrillatore. La scelta di associare i due trattamenti deve tener conto dell'aspettativa e qualità di vita post-impianto. A tale proposito sistemi di score clinico possono essere utili per migliorare le capacità di previsione. I risultati dello studio MADIT-CRT potrebbero presto modificare le indicazioni alla terapia di resincronizzazione con l'opportunità di un trattamento di associazione anche in soggetti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, disincronia e buona classe funzionale.

*Parole chiave:* Defibrillatore impiantabile; Insufficienza cardiaca; Morte improvvisa; Resincronizzazione cardiaca.

## Bibliografia

1. 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: 1933-40.
2. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. 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: 1882-90.
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al; 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.
4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; 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. 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.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; 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.
8. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
9. 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.
10. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al; 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.
11. 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.
12. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-33.
13. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009; 120: 835-42.
14. 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.