



Documento di Consensus AIAC sulla Definizione dei “responder” e dei “non responder” alla terapia elettrica di Resincronizzazione (CRT)

Edoardo Gronda, Eraldo Occhetta

a nome dei componenti dell'Area Scompensio AIAC: Gerardo Ansalone, Angelo Di Grazia, Andrea Di Lenarda, Cosimo Damiano Dicandia, Raffaele Luise, Paolo Pieragnoli, Carlo Pignalberi, Claudio Rapezzi, Ezio Soldati, Biagio Sassone

Background

Le indicazioni ad applicare la terapia di resincronizzazione elettrica (CRT) (con o senza back up di defibrillazione) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE < 35\%$), desincronizzazione ventricolare elettromeccanica e ridotta classe funzionale NYHA, sono ormai ben definite dalle linee guida internazionali.

Nonostante ciò, come anche si evince nell'ultima edizione delle linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico 2008 (*G Ital Cardiol* 2009;10(3):141-198; *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442), alcuni punti rimangono ancora incerti.

In particolare:

1. Non viene definito quando la terapia di resincronizzazione può essere considerata ottimale o accettabile in base a: posizione del catetere sinistro e destro e indicatori dell'avvenuta resincronizzazione inter ed intraventricolare.
2. Non viene standardizzata la definizione di paziente “responder” e “non responder”: in base a dati clinici, strumentali o combinati.

Definizione di corretta resincronizzazione

Per la definizione di una avvenuta corretta resincronizzazione elettromeccanica si propone che:

1. Il catetere ventricolare sinistro sia in posizione postero-laterale o laterale e il catetere destro in posizione apicale o settale bassa. Questo approccio “empirico” risulta efficace nelle forme idiopatiche, ma subottimale nelle forme post-infartuali dove è preferibile un approccio eco-guidato (stimolare cioè il segmento che mostra il massimo ritardo di attivazione meccanica), poiché meno frequentemente, rispetto alle forme idiopatiche, i segmenti ritardati sono localizzati sulla parete laterale o postero-laterale. La posizione del catetere ventricolare destro in posizione settale (o RVOT), quando il catetere sinistro è in una vena antero-laterale o anteriore, non sembra offrire sostanziali vantaggi rispetto alla posizione apicale. La posizione del catetere sinistro in vena anteriore o antero-laterale è comunque non ottimale.

2. Venga associata la misurazione dell'intervallo tra gli elettrogrammi intracavitari (EGM) registrati a sinistra e a destra, durante l'impianto. Il ritardo tra l'inizio dell'attivazione spontanea a livello del catetere ventricolare destro rispetto a quella del ventricolo sinistro non è molto predittivo. È invece più predittivo l'intervallo tra i siti ventricolari destro e sinistro durante pacing:
 - a. più è lungo il ritardo tra pacing ventricolare destro e attivazione conseguente del ventricolo sinistro, e viceversa, più il sito sinistro è ottimale;
 - b. meno differenza si ottiene tra il parametro pacing destro-ventricolo sinistro e pacing sinistro-ventricolo destro, più la posizione dei cateteri è ottimale.
3. Si possa dimostrare dopo adeguata programmazione degli intervalli AV e VV (con l'ausilio ecocardiografico e/o di algoritmi dedicati elettrici o emodinamici):
 - a. la presenza di uno o più dei seguenti criteri elettrici:
 - un QRS con durata < 120 msec;
 - una "riduzione" del QRS rispetto al basale: nei pazienti con QRS basale tra 120 e 150 msec la riduzione predittiva di efficacia sembra essere di almeno 30 msec; quando invece il QRS è > 150 msec la riduzione del QRS sembra comunque non sicuramente predittiva di efficacia della CRT;
 - una variazione significativa dell'asse di attivazione elettrica del QRS (indicare l'entità della variazione in gradi);
 - b. la presenza dei seguenti criteri ecocardiografici:
 - un tempo interventricolare (delta PEP Polmonare-Aorta) ≤ 30 msec;
 - la risoluzione o riduzione della desincronizzazione intraventricolare (metodo TDI, ritardo setto parete laterale, strain): ogni centro dovrà dichiarare il metodo e i criteri adottati; dovrebbe comunque essere ottenuta una riduzione di almeno il 20% del ritardo (in msec) che si registra tra il setto e la parete laterale in condizioni basali.

La realizzazione dei punti sopradescritti è finalizzata a definire il paziente "correttamente resincronizzato".

Definizione di "Responder alla CRT" correttamente realizzata

I pazienti sottoposti a CRT sono attualmente definiti dalle linee guida internazionali come:

Pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva o secondaria (ischemica o valvolare), ridotta FE ventricolare sinistra (< 35%)(*), QRS ≥ 120 msec, classe funzionale ridotta (NYHA III-IV) nonostante piena terapia farmacologica (ACE-inibitore, beta-bloccante, anti-aldosteronico e diuretico).

È inoltre diffusa, anche se non ancora codificata da precise linee guida, l'applicazione della CRT anche a pazienti in cui è presente QRS ≥ 120 msec con:

- pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva o secondaria (ischemica o valvolare), ridotta FE ventricolare sinistra (< 30-35%), QRS ≥ 120 msec, classe funzionale NYHA I-II: in tal caso la CRT viene applicata in anticipo rispetto alle indicazioni delle linee guida (e supportata dai recenti dati degli studi MADIT-CRT e REVERSE);
- pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva o secondaria (ischemica o valvolare), ridotta FE ventricolare sinistra (< 35%) indotta da prolungato pacing ventricolare destro che induce un QRS > 120 msec tipo-BBS, classe funzionale ridotta (NYHA III-IV): in tal caso la CRT viene applicata per correggere la desincronizzazione elettro-indotta dal pacing ventricolare destro;
- pazienti in fibrillazione atriale permanente con i criteri rispondenti alle linee guida, pur in assenza di ritmo sinusale: in questo caso la correzione della fibrillazione atriale può essere altrettanto determinante rispetto a una corretta CRT.

In ogni caso, i pazienti sottoposti a CRT per i motivi e le indicazioni sopra elencati possono avere stati clinico-generalmente molto differenti.

(*) In pazienti con significativo rigurgito mitralico è accettabile l'indicazione a impianto di CRT P o CRT D anche in presenza di FE del VS pari al 40%.

Gli endpoint positivi sono differenti non tanto in base al tipo di indicazione, ma alla tipologia clinica del paziente. I parametri che sembrano condizionare in modo differente la prognosi sono:

- la tipologia di cardiomiopatia (primitiva con alterazioni di contrattilità diffuse; secondaria valvolare-ischemica in cui è frequente la presenza di disomogeneità tessutale per la presenza di aree muscolari e fibrotiche frammentate);
- il genere maschile o femminile del paziente
- l'età del paziente;
- la funzionalità renale;
- le comorbidità associate: diabete mellito, BPCO, ipertensione polmonare (PAPs > 45 mmHg), disfunzione ventricolare destra (criteri ecocardiografici).

Si propone un elenco di possibili endpoint per giudicare i pazienti come “**responder**” in base alla tipologia clinica pre-impianto.

1. Paziente con età inferiore 70 anni, maschio/femmina, affetto da cardiomiopatia primitiva e classe funzionale ridotta (NYHA III-IV). Endpoint di risposta a CRT:

- miglioramento della classe funzionale (NYHA II-I) a 3 e 6 mesi;
- conversione del rimodellamento ventricolare sinistro: riduzione di volume telediastolico e telesistolico con miglioramento di FE: > 5 punti % assoluti da conseguire almeno entro 3 mesi, e di almeno 10 punti % assoluti a 6 mesi;
- riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso a 6 e a 12 mesi.

2. Paziente età inferiore 70 anni maschio/femmina, affetto da cardiomiopatia ischemica e classe funzionale ridotta (NYHA III-IV). Endpoint di risposta a CRT:

- conversione del rimodellamento ventricolare sinistro: riduzione di volume telediastolico e telesistolico con miglioramento di FE: > 5 punti % assoluti da conseguire almeno entro 6 mesi;
- riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso a 6 e a 12 mesi.

3. Pazienti età maggiore 70 anni, in classe funzionale NYHA II-IV (cardiomiopatia ischemica, elettroindotta o primitiva). Endpoint di risposta a CRT:

- conversione del rimodellamento ventricolare sinistro: riduzione di volume telediastolico e telesistolico, con miglioramento di FE: > 5 punti % assoluti da conseguire entro 6 mesi;
- riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso a 6 e a 12 mesi;
- miglioramento metabolico renale, con miglioramento del filtrato glomerulare di almeno 5 punti e riduzione dell'azotemia significativa;
- miglioramento della qualità di vita e della classe funzionale (NYHA III-II-I).

La visione di classi di pazienti tipizzati clinicamente e con endpoint differenziati di risposta a CRT può essere una visione più complessa, ma molto più aderente alla quotidiana pratica clinica per poter capire quando la CRT sia efficace o inutile. Secondo questa visione originale AIAC il clinico che propone il paziente per la CRT deve già prefiggersi gli obiettivi di minima da raggiungere in base alla tipologia del paziente, dando di volta in volta più importanza a:

- qualità di vita (classe funzionale);
- miglioramento metabolico-renale con aumento di sopravvivenza;
- rimodellamento positivo del ventricolo sinistro con riduzione dei volumi, miglioramento della FE e conseguente teorico aumento di sopravvivenza oltre che miglioramento funzionale.

Quadro riassuntivo dei risultati previsti

CRT-P (CRT-D) → Criteri di corretta resincronizzazione soddisfatti

Responder

Proseguire follow-up

Non responder

Considerare la gestione di eventuale fibrillazione atriale:

1. CVE
2. ablazione atrio sinistro

3. ablazione nodo AV
per ottimizzare la stimolazione resincronizzante.

Monitorare l'adeguata compliance alla terapia medica che deve essere e rimanere ottimale; devono essere esplicitate le ragioni per l'eventuale non raggiungimento della dose target raccomandata dalle linee guida per i farmaci neuro-ormonali/beta-bloccanti.

CRT-P (CRT-D) → Criteri di corretta resincronizzazione NON soddisfatti

Responder

Non occorre modificare l'impianto e le condizioni di attivazione.

Non responder

Quando possibile in questa circostanza sarebbe indicata:

1. una nuova definizione dei tempi AV e VV (ed eventuale valutazione anche della sola stimolazione sinistra)
2. la revisione del rapporto tra catetere destro e sinistro
3. la ricerca di nuova sede ventricolare sinistra
4. l'aggiunta di un 3° catetere (destro o sinistro) con la contemporanea valutazione della risposta all'ecocardiogramma durante la procedura

Allegata Scheda di raccolta dati per pazienti sottoposti a CRT.

SCHEDA PAZIENTI SOTTOPOSTI A CRT

Centro: _____
Paziente: _____ **Sex:** _____ **Anni:** _____

Condizioni basali

Tipo cardiopatia: _____
Frazione di eiezione _____ CF NYHA _____
ECG: Ritmo _____ QRS: tipo _____ msec _____
Parametri ECO di desincronizzazione:
- Interventricolare: delta PEP Po-Ao: _____ msec _____
- Intra-ventricolare: metodo: _____ Comorbidità _____
Creatininemia _____ mg/ml Filtrato glomerulare (GFR met. MDRD) _____ Azotemia _____ mg/ml
Tipo device: PM _____
ICD _____
Prevenzione primaria/secondaria _____

Criteri Resincronizzazione:

Posizione cateteri ventricolari:
 RV apex/setto basso – LV PL/Lat RV RVOT/setto alto – LV AL/Ant
 RV apex/setto basso – LVAL/Ant RV RVOT/setto alto – LV PL/Lat
Ritardo EGM dx/sin (≥ 40 msec): _____ msec
QRS: _____ msec (- _____ msec sul basale) Asse: _____ (variazione _____ gradi sul basale)
Criteri ECO:
Delta PEP Po/Ao (≤ 30 msec): _____ msec
Ritardo intravent: Metodo _____ Criterio _____

Giudizio Efficacia Resincronizzazione: **SI** **NO**

Follow-up: Giudizio di risposta alla CRT

Classe NYHA: Base _____ 3 m: _____ 6 m: _____ 12 m: _____
Volume TD VS: Base _____ 3 m: _____ 6 m: _____ 12 m: _____
Volume TS VS: Base _____ 3 m: _____ 6 m: _____ 12 m: _____
Frazione di eiezione: Base _____ 3 m: _____ 6 m: _____ 12 m: _____
Ospedalizzazioni: 12 mesi precedenti la CRT _____
12 mesi successivi la CRT _____

Funzionalità renale:

GFR con metodo MDRD Base _____ 6 m: _____ (+ _____ %) 12 m: _____ (+ _____ %)
Azotemia (mg/ml): Base _____ 6 m: _____ (+ _____ %) 12 m: _____ (+ _____ %)

Giudizio Responder CRT: mese: _____ **SI** **NO**

Azioni correttive: _____

Cardiologo