- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

Terapia di resincronizzazione e riduzione di mortalità nello scompenso cardiaco: un'associazione provata

Donato Mele, Tiziano Toselli, Claudio Pratola, Paolo Artale, Roberto Ferrari

Cattedra e U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara e IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Gussago (BS)

Key words:
Cardiac resynchronization therapy; Heart failure; Sudden death; Survival.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is currently used for treatment of refractory heart failure and is effective in reducing symptoms and increasing quality of life and exercise tolerance. Data from the literature also show that CRT may prolong event-free survival and reduce heart failure mortality. This therapy is also highly cost-effective as compared to optimized medical treatment. The reduction of the risk of death occurs in both nonischemic and ischemic heart failure, although in this latter group CRT benefit seems to be less. It is still controversial whether a back-up defibrillator should be implanted to all patients undergoing CRT. Finally, left ventricular reverse remodeling occurring after 3 to 6 months of treatment predicts long-term benefit of CRT on mortality.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (12): 760-769)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 giugno 2007; nuova stesura il 23 luglio 2007; accettato il 24 luglio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera Universitaria
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: donatomele@libero.it

Introduzione

Molti studi hanno dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) è in grado di migliorare i sintomi, la qualità della vita e la tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco che sono sintomatici (classe NYHA III-IV) nonostante la terapia medica ottimizzata e che hanno una severa riduzione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro (≤35%)[1-7]. Alcuni trial hanno anche valutato l'effetto della TRC, da sola e combinata con il defibrillatore, sulla mortalità[2,4]: i risultati di questi studi sono stati recepiti dalle linee guida europee sul trattamento dello scompenso cardiaco, pubblicate nel 2005[8], che pongono la TRC in classe I con livello di evidenza B per il controllo della mortalità (il livello di evidenza B si ha quando è presente un solo trial randomizzato oppure ampi studi non randomizzati che dimostrano l'efficacia di un trattamento). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di altri studi, registri e metanalisi che forniscono ulteriori dati riguardanti l'effetto della TRC sulla mortalità in generale, le diverse modalità di morte, l'impiego del defibrillatore di back-up, lo scompenso di origine ischemica e non ischemica e i possibili predittori di effetto favorevole della resincronizzazione ventricolare sulla sopravvivenza. In questa rassegna cercheremo di esaminare in modo critico le evidenze oggi disponibili sull'argomento.

I risultati dei grandi trial

I grandi studi che hanno valutato l'effetto della TRC sulla mortalità sono due: il COMPANION[2] e il CARE-HF[4].

Lo studio COMPANION, pubblicato nel 2004, è un trial randomizzato e prospettico in cui la TRC è stata utilizzata da sola e in associazione con il defibrillatore in confronto alla terapia medica ottimizzata[2]. Sono stati arruolati 1520 pazienti in classe NYHA III-IV, FE del ventricolo sinistro ≤35% e durata del QRS ≥120 ms. Lo studio è stato interrotto prematuramente per eccesso di beneficio in favore dei pazienti sottoposti a TRC: infatti, sia nel gruppo trattato solamente con TRC che in quello trattato con TRC più defibrillatore è stata osservata, rispetto ai controlli in terapia medica, una riduzione significativa del 20% circa dell'endpoint primario combinato costituito da morte e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco[2]. In questo studio è stata anche osservata una riduzione significativa della mortalità totale (endpoint secondario) nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a impianto di pacemaker biventricolare e defibrillatore (riduzione di mortalità del 36% rispetto alla terapia medica); la TRC da sola, invece, non era in grado di ridurre la mortalità. Lo studio COMPANION è stato il primo trial prospettico ad aver fornito risultati relativi ad un endpoint fondamentale come la mortalità totale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

Lo studio CARE-HF[4], pubblicato nel 2005, ha fornito un importante contributo per definire l'effetto della TRC non associata a defibrillatore sulla mortalità. Gli 813 pazienti arruolati in questo studio avevano scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, FE del ventricolo sinistro ≤35% e durata del QRS ≥120 ms (per valori di QRS compresi fra 120 e 150 ms l'arruolamento prevedeva anche criteri ecocardiografici di dissincronia ventricolare). È stato osservato che la TRC si associava: 1) ad una riduzione significativa dell'endpoint primario combinato costituito da morte e ospedalizzazioni per cause cardiache; 2) ad una riduzione altrettanto significativa dell'endpoint secondario costituito dalla mortalità per tutte le cause. Lo studio CARE-HF ha rafforzato ed esteso i risultati del COMPANION dimostrando un effetto di riduzione non solo della mortalità combinata alle ospedalizzazioni ma anche della mortalità per tutte le cause da parte della sola TRC.

Nel 2006 sono stati pubblicati i dati dello studio CARE-HF relativi ad un'estensione del follow-up di 8 mesi (durata media totale da 29.4 a 37.4 mesi)[9]. L'endpoint primario dello studio è stato modificato da combinato (morte e ospedalizzazione per cause cardiache) a mortalità per tutte le cause; la modalità di morte costituiva un endpoint secondario. La mortalità nel gruppo TRC è risultata 24.7% (incidenza del 7.9% per anno) rispetto al 38.1% (incidenza del 12.2% per anno) nel gruppo di controllo trattato con terapia medica, con un hazard ratio di 0.60 ($p < 0.0001$). Questo studio ha confermato i dati del trial principale indicando che i benefici della TRC sulla sopravvivenza non soltanto persistono ma addirittura aumentano durante il follow-up più prolungato.

Studi di metanalisi

Nel 2003 è stata pubblicata una metanalisi relativa a quattro trial prospettici sulla TRC (CONTAK CD, InSync ICD, MUSTIC e MIRACLE) per un totale di 1634 pazienti arruolati[10]. I pazienti considerati erano in classe NYHA II-IV, avevano un intervallo QRS compreso fra 120 e 150 ms e una FE media del ventricolo sinistro del 21-23%. Questa metanalisi ha evidenziato in un breve follow-up di 3-6 mesi una riduzione del 51% (statisticamente significativa) della mortalità dovuta a progressione dello scompenso cardiaco e la tendenza verso una riduzione della mortalità per tutte le cause ma senza il raggiungimento della significatività statistica.

Nel 2004 è stata pubblicata una seconda metanalisi che ha considerato nove studi clinici controllati randomizzati per un totale di 3216 pazienti[11]. L'85% dei pazienti era in classe NYHA III-IV. È emerso che la TRC è in grado di ridurre del 21% la mortalità per tutte le cause in confronto alla terapia medica. I risultati di questa metanalisi, tuttavia, sono stati criticati a causa di alcuni aspetti metodologici[12].

Una metanalisi più recente, pubblicata nel 2006[13], ha preso in considerazione cinque trial: MUSTIC[3], MIRACLE[1], MUSTIC-AF[5], COMPANION[2] e CARE-HF[4] per un totale di 2371 pazienti. L'età media dei pazienti era compresa fra 64 e 68 anni. Si trattava in genere di maschi con sintomi di scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV). In due trial la diagnosi eziologica principale dello scompenso era quella ischemica. In quattro studi i pazienti con fibrillazione atriale erano esclusi mentre il MUSTIC-AF valutava specificamente l'effetto della TRC in questa popolazione. Il MUSTIC-AF era anche l'unico studio a includere pazienti con indicazione all'impianto di pacemaker per bradiaritmie mentre gli altri studi escludevano pazienti con disfunzione sinusale, blocchi atrioventricolari e altre indicazioni classiche all'impianto di pacemaker.

Va sottolineato come in nessuno dei cinque trial esaminati la mortalità globale fosse l'endpoint primario. Ad esempio, come già riportato in precedenza, nello studio COMPANION e nel CARE-HF la mortalità per tutte le cause faceva parte di un endpoint primario combinato insieme con le ospedalizzazioni. In tutti e cinque i trial, invece, la mortalità da sola era uno degli endpoint secondari. Il follow-up medio della metanalisi è stato di 18.4 mesi, con un range compreso fra 3 e 29.4 mesi secondo il trial. Nello studio COMPANION la durata mediana del follow-up per la mortalità era di 16.5 mesi nel gruppo TRC e di 14.8 mesi nel gruppo di controllo[2]; nello studio CARE-HF il follow-up medio per tutti i pazienti arruolati era di 29.4 mesi[4].

Dai dati raggruppati di tutti e cinque gli studi è emerso che la TRC da sola riduce significativamente la mortalità per tutte le cause del 29% in confronto ai controlli. In particolare, nel gruppo trattato con TRC si erano verificate 227 morti (16.9%) in confronto a 213 decessi osservati fra i controlli (20.7%). Ciò esprime una riduzione assoluta di mortalità del 3.8% e significa che occorre trattare 26 pazienti con TRC per salvare una vita durante un follow-up medio di circa 1.5 anni. È stato osservato che la riduzione assoluta del 3.8% di mortalità globale ottenuta con la TRC è simile a quella assoluta osservata con l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e betabloccanti[14,15]; la riduzione di mortalità dovuta alla TRC, tuttavia, viene ottenuta in aggiunta al beneficio conferito dalle terapie farmacologiche salvavita.

È stato sottolineato da alcuni autori[16] che la metanalisi di Rivero-Ayerza et al.[13] è dominata dai dati dello studio CARE-HF, che da solo fornisce un livello di evidenza B in relazione all'effetto della TRC sulla mortalità per tutte le cause: anche se, secondo questi autori, era poco probabile che i risultati di questa metanalisi potessero modificare le attuali linee guida portando il livello di evidenza da B ad A all'interno dell'indicazione di classe I[16], ciò è recentemente avvenuto (vedi Addendum).

Nel 2007 è stata pubblicata da McAlister et al.[17] una nuova metanalisi che ha considerato l'effetto della TRC sulla mortalità per tutte le cause in dieci studi rando-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

mizzati per un totale di 2601 pazienti, dei quali 1472 assegnati a TRC e 1129 a terapia medica. La mortalità è risultata 16.6% nel gruppo trattato con TRC e 20.5% nei controlli, con una differenza in valore assoluto del 3.9%. Considerando anche i pazienti con TRC associata a defibrillatore, la differenza di mortalità in valore assoluto con i controlli era del 2.3%. Gli autori di questa metanalisi hanno sottolineato che la riduzione di mortalità era già evidente dopo 6 mesi di trattamento in molti studi, ma che questo effetto era maggiore nei trial con follow-up più lungo, come ad esempio l'estensione del CARE-HF. In questo trial, infatti, l'effetto della TRC sulla sopravvivenza era stabile (hazard ratio costante durante tutto lo studio) per cui l'entità del beneficio in termini assoluti aumentava nel tempo[9].

I dati complessivi della metanalisi di McAlister et al.[17] indicano che occorre trattare 29 pazienti con TRC per salvare una vita dopo 6 mesi di trattamento, quelli del CARE-HF mostrano che bisogna impiantare un pacemaker a 13 pazienti per salvare una vita dopo circa 2 anni e a 9 pazienti per salvare una vita dopo circa 3 anni[9].

In definitiva, i risultati delle varie metanalisi indicano, nel complesso, un effetto netto della TRC nel ridurre la mortalità per tutte le cause dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato. Inoltre, l'effetto della resincronizzazione sulla sopravvivenza sembra essere in relazione con la durata del trattamento.

Altri dati dai trial principali

Nel 2007 è stata pubblicata una nuova analisi dei pazienti dello studio COMPANION che ha considerato l'outcome soltanto dei pazienti in classe NYHA IV (n = 217) sottoposti a sola TRC o a TRC associata a defibrillatore o a terapia medica ottimizzata[18]. Per molto tempo si è ritenuto che i pazienti in classe NYHA IV fossero in una condizione troppo avanzata per trarre beneficio dalla TRC; anzi, vi era il timore che la TRC potesse addirittura instabilizzare il quadro clinico[19].

Questa sottoanalisi dello studio COMPANION ha mostrato che anche nei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV sia la TRC da sola che la TRC associata a defibrillatore aumentano la sopravvivenza libera da eventi (intesi come mortalità per tutte le cause o prima ospedalizzazione).

Risultati dei registri

All'inizio del 2007 sono stati pubblicati i dati del registro MILOS che ha valutato l'outcome di 1303 pazienti consecutivi con scompenso cardiaco esaminati in 4 centri cardiologici europei[20]. I pazienti erano affetti da scompenso di origine sia ischemica che non ischemica trattati con sola TRC (44%) o con TRC associata a defibrillatore (56%). La sopravvivenza libera da eventi costituiva l'endpoint primario, considerato come combinazione di mortalità per tutte le cause, trapianto urgente e impianto di dispositivo di assistenza ventricolare. La sopravvivenza cumulativa libera da eventi a 1 e 5 anni è risultata rispettivamente del 92% e del 56%.

Sempre nel 2007 sono stati pubblicati i risultati del registro InSync/InSync ICD[21] che ha coinvolto 8 centri italiani e una popolazione complessiva di 317 pazienti consecutivi trattati con TRC (130 con cardiopatia ischemica e 187 con scompenso cardiaco di altre eziologie). Il follow-up è stato di 3 anni (durata mediana 36 mesi). Durante tale follow-up la mortalità è risultata pari al 26%, con un'incidenza annua del 10%.

La caratteristica principale dei registri è quella di fornire dati relativi alla pratica clinica (il cosiddetto "mondo reale") che differisce dagli studi randomizzati e controllati in cui i pazienti sono selezionati in modo strettamente aderente a criteri di inclusione e di esclusione. In effetti, i principali trial sulla resincronizzazione hanno in genere escluso soggetti con sintomi lievi (classe NYHA II), fibrillazione atriale, dipendenza dal pacemaker, anomalie della conduzione diverse dal blocco di branca sinistra e terapia medica inadeguata. Nella pratica clinica, invece, i pazienti inviati per l'impianto di un pacemaker biventricolare possono presentare condizioni associate che li differenziano dai candidati ideali delle linee guida internazionali. Ciononostante, i risultati finora pubblicati nei registri sopra citati sono in linea con i risultati dei grandi trial controllati.

Effetto della terapia di resincronizzazione cardiaca sulle cause di morte

Nei pazienti con scompenso cardiaco la morte avviene in genere a causa della progressione della malattia, che porta ad insufficienza ventricolare sinistra irreversibile, e meno frequentemente a causa del verificarsi di morte improvvisa. Nella Figura 1 è rappresentato schematicamente il contributo relativo delle diverse cause di morte alla mortalità totale dei pazienti con scompenso cardiaco sulla base dei cinque trial esaminati nella metanalisi di Rivero-Ayerza et al.[13]: come si può notare, il decesso dei pazienti con scompenso cardiaco in terapia medica ottimizzata è dovuto nel 48% dei casi alla progressione dello scompenso stesso e nel 28% dei casi a morte improvvisa. Si ritiene che i pazienti poco sintomatici abbiano una maggiore probabilità di morire improvvisamente e che quelli con sintomi avanzati di scompenso cardiaco moriranno probabilmente a causa di un'insufficienza di pompa irreversibile[22-25]. Tutti i pazienti inclusi nella metanalisi erano in fase avanzata di scompenso cardiaco e quindi sintomatici nonostante la terapia medica ottimizzata.

Cumulando i dati dei cinque trial esaminati, Rivero-Ayerza et al.[13] hanno osservato nei pazienti trattati con la sola TRC una riduzione relativa della mortalità dovuta a progressione dello scompenso. In particolare, 90 pazienti (6.7%) del gruppo TRC erano morti per insuf-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

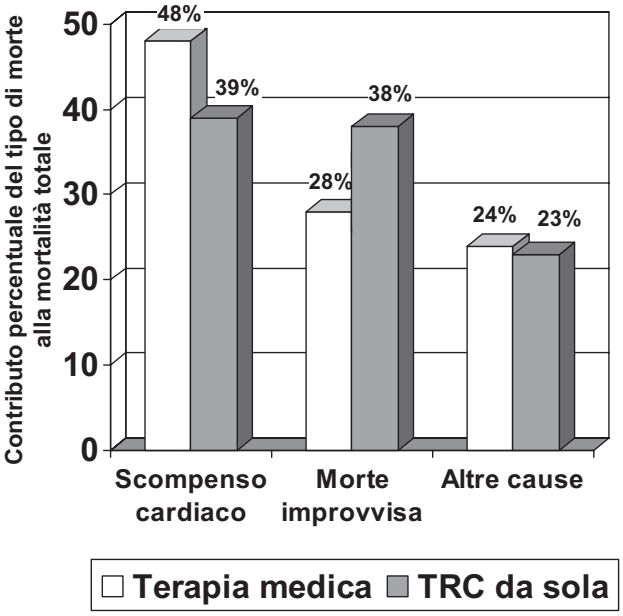

Figura 1. *Contributo relativo delle varie modalità di morte alla mortalità totale nei pazienti trattati con terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) e nei controlli trattati con terapia medica. Da Rivero-Ayerza et al.[13], modificata.*

ficienza di pompa in confronto a 100 pazienti (9.7%) del gruppo randomizzato a terapia farmacologica ottimizzata con una differenza assoluta di mortalità del 3%. Ciò significa che 33 pazienti devono essere trattati con TRC per evitare una morte dovuta a progressione dello scompenso.

Per quanto riguarda la morte cardiaca improvvisa, dalla metanalisi di Rivero-Ayerza et al.[13] emerge che la TRC ha complessivamente un effetto neutro: la mortalità era infatti pari a 6.4% nel gruppo TRC e a 5.9% nel gruppo di controllo (p = 0.84). Ai risultati di questa metanalisi[13] occorre aggiungere quelli dell'estensione del CARE-HF[9], che, rispetto al trial principale[4], ha documentato, oltre che una riduzione delle morti per scompenso (3.0 vs 5.1% per anno nei controlli, hazard ratio 0.55, p = 0.003), anche una riduzione della morte improvvisa (2.5 vs 4.3% per anno nei controlli, hazard ratio 0.54, p = 0.005) dovuta alla TRC.

Le ragioni di questo risultato non sono chiare. Si potrebbe ipotizzare che la TRC, contrastando il rimodellamento e migliorando la funzione del ventricolo sinistro, riduca anche il potenziale aritmogeno. Ciò, tuttavia, contrasta con l'osservazione che l'effetto della TRC sulla morte improvvisa non sembra essere dipendente dalla durata del trattamento resincronizzante[9]. Rivero-Ayerza et al.[13] hanno condotto un'analisi di sensibilità per valutare l'impatto dei dati provenienti dall'estensione del CARE-HF sui risultati della loro metanalisi e hanno riscontrato che essi non modificavano i risultati generali della metanalisi nel senso che la TRC continuava a non avere alcun effetto sulla morte improvvisa (odds ratio 0.86, intervallo di confidenza 95% 0.63-1.19). L'analisi è stata rifatta con diversa metodologia statistica da altri autori[16] ma con analogo risultato (odds ratio 1.01, intervallo di confidenza 95% 0.53-1.90, p = 0.99).

In definitiva, anche se i dati dell'estensione del CARE-HF indicano un effetto positivo della TRC sulla morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco, la valutazione attraverso metanalisi dei dati finora pubblicati in studi clinici randomizzati (inclusa l'estensione del CARE-HF) mostra che la TRC non riduce in realtà la morte cardiaca improvvisa. Va sottolineato, tuttavia, che in termini percentuali il contributo di questa modalità di morte alla mortalità globale diviene maggiore nei pazienti sottoposti a TRC rispetto ai pazienti in terapia medica (Figura 1).

Riduzione di mortalità nello scompenso: solo terapia di resincronizzazione cardiaca o anche defibrillatore?

L'aumento del contributo relativo della morte improvvisa rispetto alle altre modalità di morte nei pazienti trattati con TRC apre il problema se tali pazienti debbano essere sempre trattati con l'impianto di un defibrillatore associato al pacemaker biventricolare. Il tema è oggetto di grande interesse[26-30].

Nello studio COMPANION[2] l'impianto di pacemaker biventricolare e defibrillatore era associato ad una significativa riduzione del 36% (p = 0.004) del rischio di morte per tutte le cause (endpoint secondario) dopo 12 mesi di trattamento mentre l'impianto del solo pacemaker era associato ad una riduzione del rischio ai limiti della significatività (p = 0.06). Nei pazienti del registro MILOS[20] l'aggiunta del defibrillatore alla TRC ha avuto un effetto altamente protettivo nei confronti della morte improvvisa, che è stata quasi abolita, mentre la morte dovuta a progressione dello scompenso e ad altre cause non è stata ridotta. I pazienti che hanno il maggior beneficio sembrano essere quelli con FE meno compromessa e meno sintomatici[31]. Questa osservazione è in linea con i risultati dello studio SCD-HeFT[32], in cui i pazienti in classe NYHA II beneficiavano del defibrillatore al contrario di quelli in classe NYHA III.

Sulla base di questi dati e del fatto che non è possibile identificare preventivamente i pazienti con scompenso cardiaco e TRC che andranno incontro a morte improvvisa, alcuni cardiologi ritengono che la strategia più sicura sia quella di associare sempre il defibrillatore al pacemaker biventricolare nei soggetti candidati a TRC[27,29,33]. Altri autori, tuttavia, hanno espresso parere diverso[28]. La recente metanalisi di McAlister et al.[17] non ha riportato differenze di mortalità per tutte le cause a seconda che la TRC fosse usata da sola o con il defibrillatore.

Le attuali linee guida internazionali American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology pubblicate nel 2006 pongono l'associazione TRC e defibrillatore in classe IIa con livello di evidenza B per il trattamento dei pazienti in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

classe funzionale NYHA III o IV e con ritmo sinusale, durata del QRS ≥120 ms, terapia medica ottimizzata e aspettativa di vita >1 anno in buone condizioni funzionali[34]. La classe IIa, come è noto, esprime la presenza di evidenze contrastanti e/o di divergenze di opinioni sull'utilità o efficacia di un trattamento, anche se il peso delle evidenze o delle opinioni è ritenuto più a favore che contro l'utilità o l'efficacia del trattamento stesso. Le linee guida italiane AIAC[35] stabiliscono che l'utilizzo del defibrillatore in aggiunta alla TRC deve basarsi sulle raccomandazioni alla terapia con defibrillatore in termini di prevenzione primaria o secondaria della morte improvvisa.

Come si comprende, il problema relativo all'impianto profilattico del defibrillatore in tutti i pazienti sottoposti a TRC non appare ancora definitivamente risolto[17]. Allo stato attuale la decisione di impiantare un defibrillatore di back-up insieme al dispositivo biventricolare viene presa in molti centri paziente per paziente considerando, in aggiunta a quanto riportato dalle linee guida, anche altri parametri, fra cui l'età del paziente e le comorbilità.

Effetto della terapia di resincronizzazione cardiaca nello scompenso ischemico e non ischemico

Nello studio COMPANION[2] la TRC ha ridotto il rischio di morte e ospedalizzazioni (endpoint primario) nei pazienti con eziologia dello scompenso sia ischemica che non ischemica. Per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause (endpoint secondario) la TRC da sola non ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di morte in nessuno dei due gruppi anche se aveva un trend verso la riduzione nel gruppo degli ischemici ($p = 0.058$). La TRC più defibrillatore, confrontata alla terapia farmacologica ottimale, era associata ad una riduzione del 50% del rischio di morte nel sottogruppo con cardiopatia dilatativa non ischemica ($p = 0.015$) e del 27% nel sottogruppo con cardiopatia ischemica ma in modo statisticamente non significativo ($p = 0.08$). La riduzione del rischio del 27% è simile alla riduzione del 31% riportata nello studio MADIT II con l'uso del solo defibrillatore[36].

Nello studio CARE-HF[4] la TRC ha prodotto analoghi benefici sulla mortalità sia nei pazienti ischemici che in quelli non ischemici. Nell'estensione del CARE-HF l'effetto della TRC è stato simile[9]. Nei pazienti del registro InSync/InSync ICD[21] sottoposti a TRC è stato osservato che la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiaca e la mortalità cardiaca non improvvisa avevano una maggiore frequenza nel gruppo con eziologia ischemica rispetto al gruppo con origine non ischemica dello scompenso. Al contrario, la mortalità per morte improvvisa non differiva nei due gruppi. Il peggiore outcome osservato nei pazienti ischemici trattati con TRC è in accordo con la minore risposta funzionale ed emodinamica al trattamento resincronizzante evidenziata in vari studi e, in particolare, con un minor effetto benefico sulla progressione del rimodellamento[7,37,38], sulla FE[7,37] e sulla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro[39].

Sulla base dei dati sopra riportati la TRC appare efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con eziologia sia ischemica che non ischemica dello scompenso. L'efficacia nei pazienti ischemici, tuttavia, sembrerebbe minore. Ciò potrebbe essere in relazione con la presenza di ampie cicatrici transmurali, che compromettono la risposta meccanica del ventricolo sinistro alla TRC[40,41], e con la progressione stessa della malattia coronarica, che potrebbe condizionare la prognosi indipendentemente da una efficace resincronizzazione.

È possibile predire l'effetto della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla sopravvivenza?

È ormai accertato che il rimodellamento del ventricolo sinistro, caratterizzato da un aumento delle dimensioni cavitarie, da variazioni della geometria e da un peggioramento della funzione di pompa, è un importante indicatore di prognosi sfavorevole[42-47]. È stato infatti ripetutamente osservato che sia la mortalità che la morbilità cardiovascolare aumentano in modo proporzionale alla dilatazione e alla disfunzione contrattile del ventricolo sinistro e ciò indipendentemente dall'eziologia dello scompenso. D'altra parte è stato anche dimostrato che la riduzione della progressiva dilatazione del ventricolo sinistro è associata ad un ridotto rischio di eventi cardiovascolari[45,48]. Pertanto, il controllo del processo di rimodellamento ventricolare (in termini di rallentamento, arresto o anche inversione) è divenuto un obiettivo fondamentale nel trattamento dello scompenso cardiaco[49]. Sia il rimodellamento che la sua inversione (nota come *reverse remodeling*) sono fenomeni biologici, legati a modificazioni sia strutturali che funzionali del ventricolo sinistro[50,51]. Essi, pertanto, richiedono un certo tempo per svilupparsi in risposta a fattori promuoventi o contrastanti, come ad esempio i farmaci e la TRC[52], e in questo si distinguono dai fenomeni puramente meccanici che si verificano acutamente, ad esempio subito dopo l'avvio della stimolazione da parte di un pacemaker biventricolare. Nella pratica clinica il rimodellamento viene in genere valutato attraverso il volume telesistolico del ventricolo sinistro, facilmente calcolabile mediante ecocardiografia.

Yu et al.[53] hanno osservato che, se la TRC è in grado di indurre *reverse remodeling* del ventricolo sinistro dopo alcuni mesi di trattamento, ciò è indicativo di risposta favorevole a lungo termine in termini di sopravvivenza. Questi autori hanno studiato un gruppo di 141 pazienti sottoposti a TRC, seguiti per un follow-up medio di 695 ± 491 giorni. È emerso che nei pazienti con riduzione di almeno il 10% del volume telesistolico dopo 3-6 mesi di terapia resincronizzante rispetto ai valo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

ri pre-impianto si verificava una riduzione di mortalità per tutte le cause (6.9 vs 30.6%, p = 0.0003), di mortalità cardiovascolare (2.3 vs 24.1%, p <0.0001) e di eventi dovuti allo scompenso cardiaco (11.5 vs 33.3%, p = 0.0032) in confronto ai pazienti senza evidente *reverse remodeling*. Questi risultati sono in accordo con quelli osservati in trial farmacologici condotti con betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina[43,54,55] in cui la riduzione di volume telesistolico ventricolare sinistro era associata ad una migliore prognosi. L'inversione del rimodellamento ventricolare, pertanto, sembra costituire un importante predittore di outcome favorevole indipendentemente dal tipo di terapia (medica o resincronizzante).

Altri autori[56] hanno valutato la capacità dell'aumento di FE ventricolare sinistra conseguente all'impianto del dispositivo biventricolare di predire l'effetto a lungo termine della TRC sulla mortalità. Sono stati studiati 130 pazienti sottoposti a TRC e seguiti con un follow-up di 2 anni. È stato osservato che i pazienti che presentavano un aumento assoluto di FE ≥5% dopo 3 mesi di TRC avevano anche una migliore sopravvivenza (81 vs 61%, p = 0.04). Va sottolineato, tuttavia, che in confronto al rimodellamento ventricolare la variazione di FE non costituisce un diretto effetto biologico della terapia; inoltre, una variazione del 5% può cadere entro i limiti di errore della metodica ecocardiografica, che è quella generalmente utilizzata per effettuare tale valutazione.

Analisi di costo-efficacia

Per facilitare il confronto fra due terapie che aumentano l'aspettativa di vita è possibile valutare l'incremento del beneficio clinico (e cioè l'aumento della sopravvivenza) in relazione alla differenza dei costi[57]. In particolare, il beneficio clinico può essere espresso o in anni di vita guadagnati (*life years*, LYs) o, se si considera anche l'effetto sulla qualità della vita, in anni di vita guadagnati ponderati per la qualità della vita (*quality adjusted life years*, QALYs). Se la TRC viene valutata in rapporto alla terapia medica ottimizzata, il rapporto costo-efficacia incrementale (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) può essere definito con la formula seguente, in cui sia LYs che QALYs possono essere utilizzati come indici di beneficio clinico:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costo}_{\text{TRC}} - \text{Costo}_{\text{MED}}}{\text{Beneficio}_{\text{TRC}} - \text{Beneficio}_{\text{MED}}}$$

Il rapporto costo-efficacia (ICER) è comunemente espresso in unità monetarie per anno di vita guadagnato (ad esempio, $/LY o €/QALY o $/QALY, ecc.). In genere, una terapia che consente un incremento di QALYs ad un costo incrementale <50 000$ è considerata economicamente molto vantaggiosa mentre un costo >100 000$ rende una terapia assolutamente svantaggiosa in termini economici[58]. È necessario precisare che le soglie economiche sopra riportate sono del tutto arbitrarie[58,59] e pertanto lo sono anche tutte le valutazioni effettuate in relazione a tali riferimenti.

Gli studi di costo-efficacia possono essere condotti con vari approcci metodologici[57]. In particolare, essi possono essere basati sull'analisi dei dati effettivi di un trial di riferimento (*within-trial analysis*) oppure, se i trial hanno una durata limitata, sulla generazione di modelli che prolungano artificialmente la durata del periodo di osservazione (*model-derived analysis*) in modo da valutare il rapporto costo-efficacia in relazione ad una certa aspettativa di vita o anche tutta la vita. Inoltre, gli studi di costo-efficacia si riferiscono in genere a specifici sistemi sanitari, vista la necessità di calcolare costi che possono oscillare da paese a paese e da sistema a sistema.

Per quanto riguarda il contesto europeo è stato costruito un modello specifico di analisi costo-efficacia denominato Eucomed CRT[60]. Tale modello è stato inizialmente utilizzato con un dataset relativo alla Germania e ha stimato, considerando un periodo di osservazione di 5 anni, un ICER di 36 000€ per QALY guadagnato, inferiore alla soglia arbitrariamente fissata di 41 300€ (pari a circa 50 000$ con cambio 1€ = 1.21$)[60]. Successivamente, questo modello è stato usato con un dataset coerente con le caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche del contesto italiano[61] ed è emerso che la TRC ha, considerando un periodo di osservazione di 3 anni, un ICER di 21 720€ ed è pertanto molto costo-efficace[61].

Altri studi hanno effettuato l'analisi costo-efficacia della TRC valutando i risultati dei trial in relazione alle caratteristiche dei sistemi sanitari americani e anglosassoni. Nichol et al.[62] per primi nel 2004 hanno effettuato una valutazione economica della TRC basandosi sui dati di 9 trial clinici per un totale di 2041 pazienti e hanno riportato un ICER di 107 800$ per QALY guadagnato nei confronti della terapia medica. In base a questa analisi la TRC non sarebbe costo-efficace, poiché verrebbe superata la soglia dei 100 000$ di costo incrementale. C'è da dire, tuttavia, che la valutazione di Nichol et al.[62] ha il limite di aver considerato studi con breve follow-up e di non considerare inoltre i dati dello studio CARE-HF, che è di cruciale importanza per stabilire l'impatto della TRC sulla mortalità.

In studi successivi alcuni ricercatori hanno valutato il rapporto costo-efficacia della TRC esaminando specificamente le popolazioni del COMPANION[63,64] e del CARE-HF[65-67] da sole o in associazione fra loro o con altri studi[68]; i risultati di queste analisi sono riassunti nella Tabella 1. Come si può notare, in tutti gli studi la TRC risulta altamente costo-efficace nei confronti della sola terapia medica ottimizzata, con un ICER in genere <20 000€ o <20 000$ per QALY guadagnato. È stato osservato che questo vale per tutte le classi di età, comprese quelle più avanzate[66]. Il fatto che la TRC sia costo-efficace anche oltre i 75 anni di età riflette soprattutto il beneficio in termini di qualità della vita più che quello in termini di sopravvivenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

Tabella 1. Analisi costo-efficacia della terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC).

	Incremento dei costi	LYs guadagnati	QALYs guadagnati	ICER per LYs guadagnati	ICER per QALYs guadagnati	Durata osservazione
TRC vs terapia medica						
Calvert et al.[65]	4316€	0.10	0.22	43 596€	19 319€	29.4 mesi
Caro et al.[67]	6523£	–	0.43	–	15 247£	5 anni
Fox et al.[68]	8411£	–	0.35	–	24 172£	5 anni
Yao et al.[66]	14 935€	2.13	1.98	7011€	7538€	6 anni
Feldman et al.[63]	13 800$	0.49	0.71	28 100$	19 600$	7 anni
Fox et al.[68]	11 429£	–	0.69	–	16 598£	Senza limite
TRC-D vs TRC						
Yao et al.[66]	33 354€	0.93	0.7	35 864€	47 909€	7 anni
Hlatky et al.[64]	22 300$	–	0.14	–	159 286$	7 anni
Fox et al.[68]	11 885£	–	0.34	–	34 664£	Senza limite

Sono riportati i risultati degli studi che hanno considerato i trial CARE-HF[4] e/o COMPANION[2]. Nello studio di Calvert et al.[65] l'analisi è basata sulla durata effettiva del follow-up (*within trial analysis*) mentre negli altri studi è basata sulla generazione di modelli che prolungano il periodo di osservazione (*model-derived analysis*). ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; LYs = anni di vita guadagnati; QALYs = anni di vita guadagnati ponderati per la qualità della vita; TRC-D = TRC associata a defibrillatore.

Nello studio COMPANION è stato anche valutato il rapporto costo-efficacia della TRC associata al defibrillatore in confronto alla sola terapia medica[63]. È stato riportato che tale trattamento è altamente costo-efficace, ma questo risultato è stato criticato in quanto basato su un approccio metodologico non corretto[64]: infatti, quando si confronta un nuovo trattamento (in questo caso la TRC + defibrillatore) con un trattamento già acquisito occorre usare come termine di paragone la migliore alternativa possibile (in questo caso la TRC con terapia medica ottimizzata) e non altri trattamenti di cui è già nota la minore efficacia (cioè la sola terapia medica, anche se ottimizzata)[64].

Yao et al.[66] hanno correttamente valutato il rapporto costo-efficacia della TRC associata a defibrillatore nei confronti della TRC da sola. È emerso che la TRC con defibrillatore ha, nei confronti della sola TRC, un ICER di 47 909€ per QALY guadagnato. Il vantaggio della TRC con defibrillatore è meno evidente nei pazienti più anziani[66], probabilmente perché in questa fascia di età i decessi si verificano anche per cause non cardiache e quindi in maniera indipendente dalla capacità del defibrillatore di prevenire la morte improvvisa. Altri autori[64] hanno rielaborato i dati dello studio COMPANION e confrontato la TRC più defibrillatore con la TRC da sola, con risultati peggiori rispetto a quelli di Yao et al.[66]. La TRC con defibrillatore, infatti, ha mostrato un rapporto costo-efficacia di circa 160 000$ per QALY guadagnato nei confronti della sola TRC e, sulla base di questi dati, non sarebbe costo-efficace[64]. Pertanto, allo stato attuale non è chiaro se la TRC con defibrillatore possa essere considerata costo-efficace rispetto alla sola TRC.

Infine, occorre tener presente che l'analisi di costo-efficacia dipende da vari fattori. Innanzi tutto, tale analisi è influenzata dal tipo di popolazione considerata, ad alta o bassa probabilità di risposta alla terapia: è evidente che il modo migliore per ottenere un ottimale rapporto costo-efficacia è quello di selezionare i pazienti ad alto rischio, quelli cioè in grado di ricevere un beneficio dal trattamento. In secondo luogo, il rapporto costo-efficacia dipende dalla durata del trattamento efficace: infatti, quanto più i benefici sanitari si protraggono nel tempo, tanto più i costi iniziali sostenuti per l'acquisizione della tecnologia vengono ammortizzati e quindi giustificati sul piano economico. Ciò emerge chiaramente dal modello Eucomed CRT il quale mostra che, passando da 1 a 3 anni di osservazione, l'ICER si riduce da 63 225 a 21 720€[61]. Un'analoga osservazione è stata riportata nello studio di Fox et al.[68]: infatti, passando da un modello con follow-up di 5 anni ad uno con follow-up illimitato (cioè esteso a tutta la vita rimanente dopo impianto del pacemaker biventricolare) l'ICER si riduce da 24 172 a 16 598£ per QALY guadagnato. In terzo luogo, anche la progressiva riduzione dei costi dei pacemaker biventricolari può portare nel tempo ad una riduzione del rapporto costo-efficacia e quindi ad un maggiore vantaggio della TRC.

In definitiva, i risultati degli studi condotti fino ad ora indicano che i benefici clinici della TRC possono essere ottenuti con un costo ragionevole mentre il beneficio della TRC associata a defibrillatore è meno chiaro in termini di rapporto costo-efficacia. Queste informazioni possono fornire una base per motivate decisioni di politica sanitaria; tuttavia, riteniamo importante sottolineare che di fronte al singolo paziente la decisione di impiantare un pacemaker biventricolare, con o senza defibrillatore, rimane fondamentalmente clinica.

Conclusioni

I dati della letteratura attualmente disponibili evidenziano che la TRC da sola è in grado di ridurre la mortalità globale a lungo termine nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica convenzionale ed è altamente costo-efficace nei confronti della sola

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

terapia medica ottimizzata. La riduzione di mortalità globale è ottenuta attraverso il controllo della mortalità da progressione dello scompenso; invece, in base ai risultati delle metanalisi finora pubblicate, la mortalità da morte cardiaca improvvisa non sembra essere influenzata dalla TRC, anche se nell'estensione dello studio CARE-HF è stato osservato un effetto benefico della TRC anche sulla morte improvvisa. La riduzione del rischio di morte dovuta alla TRC sembra verificarsi sia nei pazienti con origine non ischemica che in quelli con eziologia ischemica dello scompenso; alcune evidenze indicano che in quest'ultimo gruppo di pazienti il beneficio potrebbe essere minore. L'impianto di un defibrillatore di back-up in tutti i pazienti candidati a TRC non è contemplato nelle attuali linee guida internazionali e il rapporto costo-efficacia dell'associazione TRC più defibrillatore non è stato chiaramente stabilito; pertanto, allo stato attuale la decisione di associare il defibrillatore alla TRC andrebbe valutata paziente per paziente. Infine, i pazienti con inversione del rimodellamento ventricolare dopo 3-6 mesi di TRC sono quelli in cui molto probabilmente ci si può attendere un beneficio sulla mortalità a lungo termine.

Riassunto

La terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) è attualmente utilizzata per il trattamento dello scompenso cardiaco refrattario ed è efficace nel migliorare i sintomi, la qualità della vita e la tolleranza all'esercizio. I dati della letteratura mostrano anche che la TRC prolunga la sopravvivenza libera da eventi e riduce la mortalità per scompenso cardiaco; inoltre, questa terapia è altamente costo-efficace in confronto alla sola terapia medica ottimizzata. La riduzione del rischio di morte si verifica nei pazienti con scompenso di eziologia ischemica e non ischemica, anche se nel gruppo dei pazienti ischemici il beneficio della TRC sembra minore. È ancora controverso se a tutti i pazienti sottoposti a TRC debba essere impiantato anche un defibrillatore automatico. Infine, l'inversione del rimodellamento ventricolare sinistro che si verifica dopo 3-6 mesi di TRC nei pazienti che rispondono a tale terapia predice il beneficio a lungo termine della TRC sulla mortalità.

Parole chiave: Morte improvvisa; Scompenso cardiaco; Sopravvivenza; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Addendum

Dopo l'accettazione di questa rassegna, sono state pubblicate le nuove linee guida europee sulla TRC (Eur Heart J 2007; 28: 2256-95). Per quanto riguarda la TRC da sola il livello di evidenza è passato da B ad A all'interno dell'indicazione di classe I; l'indicazione all'associazione TRC più defibrillatore è passata dalla classe IIa alla classe I con livello di evidenza B.

Bibliografia

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
2. 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.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.
4. Cleland JG, 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: 1539-49.
5. 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: 1780-7.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. 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: 2026-33.
7. 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: 111-8.
8. Swedberg K, Cleland JGF, Dargie H, et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
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. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003; 289: 730-40.
11. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med 2004; 141: 381-90.
12. Hlatky MA, Massie BM. Cardiac resynchronization for heart failure. Ann Intern Med 2004; 141: 399-400.
13. Rivero-Ayerza M, Theuns D, 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.
14. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995; 273: 1450-6.
15. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 134: 550-60.
16. Lam SK, Owen A. Does cardiac resynchronization therapy reduce sudden cardiac deaths? Eur Heart J 2007; 28: 1268.
17. 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.
18. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

York Heart Association class IV heart failure. Circulation 2007; 115: 204-12.
19. de Sisti A, Toussaint JF, Lavergne T, et al. Determinants of mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: baseline clinical, echo and angioscintigraphic evaluation prior to resynchronization. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 1260-70.
20. 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.
21. Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al, for the InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Long-term survival in ptients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29 (Suppl 2): S2-S10.
22. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2329-34.
23. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
24. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1689-94.
25. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L, for the Atlas Study Group. Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart 2003; 89: 42-8.
26. Boehmer JP. CRT only or CRT plus ICD? Eur Heart J 2004; 6 (Suppl D): 83-7.
27. Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU. Why should we care about CARE-HF? J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2199-203.
28. Daubert JD, Leclercq C, Mabo P. There is plenty of room for cardiac resynchronization therapy devices without back-up defibrillators in the electrical treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2204 -7.
29. Ypenburg C, van Erven L, Bleeker GB, et al. Benefit of combined resynchronization and defibrillator therapy in heart failure patients with and without ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 464-70.
30. Ermis C, Benditt DG. Cardiac resynchronization pacing without defibrillator capability: is this a viable option? Europace 2006; 8: 499-501.
31. Bristow MR, Saxon LA, DeMarco T, et al. What does an ICD add to CRT in advanced heart failure patients? An analysis of major clinical endpoints in the CRT vs CRT-D groups in the COMPANION trial. (abstr) Circulation 2005; 112: II-673.
32. 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.
33. Pieragnoli P, Ricciardi G, Colella A, et al. Is implantable defibrillator indicated in all patients on cardiac resynchronization therapy? Minerva Cardioangiol 2006; 54: 735-41.
34. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; 114: e385-e484.
35. Lunati M, Bongiorni MG, Boriani G, et al. Linee guida AIAC 2006 all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca e defibrillatori automatici impiantabili. Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione 2005; 8: 29-34.
36. 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.
37. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al, for the Multicenter InSync randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. Circulation 2003; 107: 1985-90.
38. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). Circulation 2006; 113: 266-72.
39. Waggoner AD, Rovner A, de las Fuentes L, et al. Clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: importance of left ventricular diastolic function and origin of heart failure. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 307-13.
40. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006; 113: 969-76.
41. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1953-60.
42. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 1987; 76: 44-51.
43. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. Circulation 1994; 89: 68-75.
44. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. Am J Cardiol 1993; 72: 672-6.
45. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1350-5.
46. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationship of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 30-6.
47. Wong SP, French JK, Lydon AM, et al. Relation of left ventricular sphericity to 10-year survival after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 94: 1270-5.
48. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction, baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.224.246.203 Sun, 28 Apr 2024, 06:16:42

Ventricular Enlargement (SAVE) trial. Circulation 1997; 96: 3294-9.
49. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 569-82.
50. Qing Zhang Q, Wing-Hong Fung J, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 1423-30.
51. Iyengar S, Haas G, Lamba S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial gene expression in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Card Fail 2007; 13: 304-11.
52. Donal E, Leclercq C, Linde C, Daubert JC. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 1018-25.
53. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2005; 112: 1580-6.
54. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation 1996; 94: 2807-16.
55. Remme WJ, for the CARMEN Steering Committee and Investigators. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation trial (CARMEN): rationale and design. Cardiovasc Drugs Ther 2001; 15: 69-77.
56. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Sustained benefit of cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 298-302.
57. Hlatky MA, Owens DK, Sanders GD. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. Clin Trials 2006; 3: 543-51.
58. Weintranb WS, Krumholz H. Cost-effective strategies in cardiology. In: Hurst JW, Fuster V, Wayne AR, et al, eds. The heart. 11th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2005: 2405-31.
59. Ward A, Guo S, Caro JJ. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1283.
60. Banz K, for the Eucomed CRT Steering Committee. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure: a model to assess the economic value of this new medical technology. Value Health 2005; 8: 128-39.
61. Fattore G, Landolina M, Bontempi L, et al, per il Gruppo di Studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia-Assobiomedica "Valutazione del Modello CRT-Eucomed". L'impatto economico della terapia di resincronizzazione in pazienti con scompenso cardiaco. Evidenze disponibili e valutazione del modello CRT-Eucomed per l'analisi del rapporto costo-efficacia. G Ital Cardiol 2005; 6: 796-803.
62. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med 2004; 141: 343-51.
63. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, 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.
64. Hlatky MA. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2322-4.
65. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al, for the CARE-HF Investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. Eur Heart J 2005; 26: 2681-8.
66. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JF. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. Eur Heart J 2007; 28: 42-51.
67. Caro JJ, Guo S, Ward A, Chalil S, Malik F, Leyva F. Modelling the economic and health consequences of cardiac resynchronization therapy in the UK. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1171-9.
68. Fox M, Mealing S, Anderson R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: a systematic review and economic model. Southampton Peninsula Technology Assessment Group, 2006. http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=388638.