COMPLESSITA' E INNOVAZIONE IN GERIATRIA

INNOVAZIONI NELLA CURA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Journal Club

Brescia, venerdì 10 giugno 2011

Introduzione:

- Scompenso cardiaco in Europa:
  - prevalenza nella popolazione generale: 2-3 %
  - prevalenza nella fascia d'età 70-80 anni: 10-20%

- Nelle fasce d'età più giovani: prevalenza maggiore nel sesso maschile (per maggiore incidenza di cardiopatia ischemica); 50% in età avanzata

- Nella popolazione generale si osserva un aumento di prevalenza ed incidenza di scompenso cardiaco a causa di:
  - invecchiamento della popolazione generale
  - aumento della sopravvivenza dopo sindrome coronarica acuta
  - successo della prevenzione secondaria

- Si stima che lo scompenso cardiaco sia responsabile del 5% dei ricoveri ospedalieri e incida per almeno il 2% nella spesa sanitaria nazionale

- Mortalità elevata: > 50% a 4 anni dalla diagnosi; a 1 anno dalla diagnosi si osserva morte o riospedalizzazione nel 4% dei pazienti

- Scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata: 50%

European Heart Journal 2008 (29) (ESC Guidelines)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: pazienti anziani

Am Heart J 2009;158:126-32.

Clinical characteristics, management, and prognosis of octogenarians with acute heart failure admitted to cardiology wards: Results from the Italian Survey on Acute Heart Failure

Daniela Miani, MD,a Claudio Fresco, MD,a Donata Lucci, PhD,b Maria Cecilia Albanese, MD,a Lucio Gonzini, PhD,b Paolo Maria Fioretti, MD,a Aldo P. Maggioni, MD,b and Luigi Tavazzi, MDc, on behalf of the Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators Udine, Florence, and Cotignola, Italy

---

- Ampio (2800 pz) studio multicentrico italiano; osservazionale (3 mesi)
  1. 50% donne
  2. Presentazione clinica più grave (edema polmonare o shock cardiogeno)
  3. Maggiori comorbilità (insufficienza renale cronica, anemia..); minori fattori di rischio (tabagismo)
  4. Diagnostica meno invasiva e terapia meno intensiva
  5. Prognosi più grave

1) **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)

2) **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

3) **2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure**

An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy

Stadio C

2) Terapia farmacologica: pazienti anziani

The Annals of Pharmacotherapy, 2010 october, Volume 44

Treatment of Systolic Heart Failure in the Elderly: An evidence-Based Review

Sally A Arif, Kari A Mergenhagen, Roberto O Diaz Del Carpio, and Christopher Ho

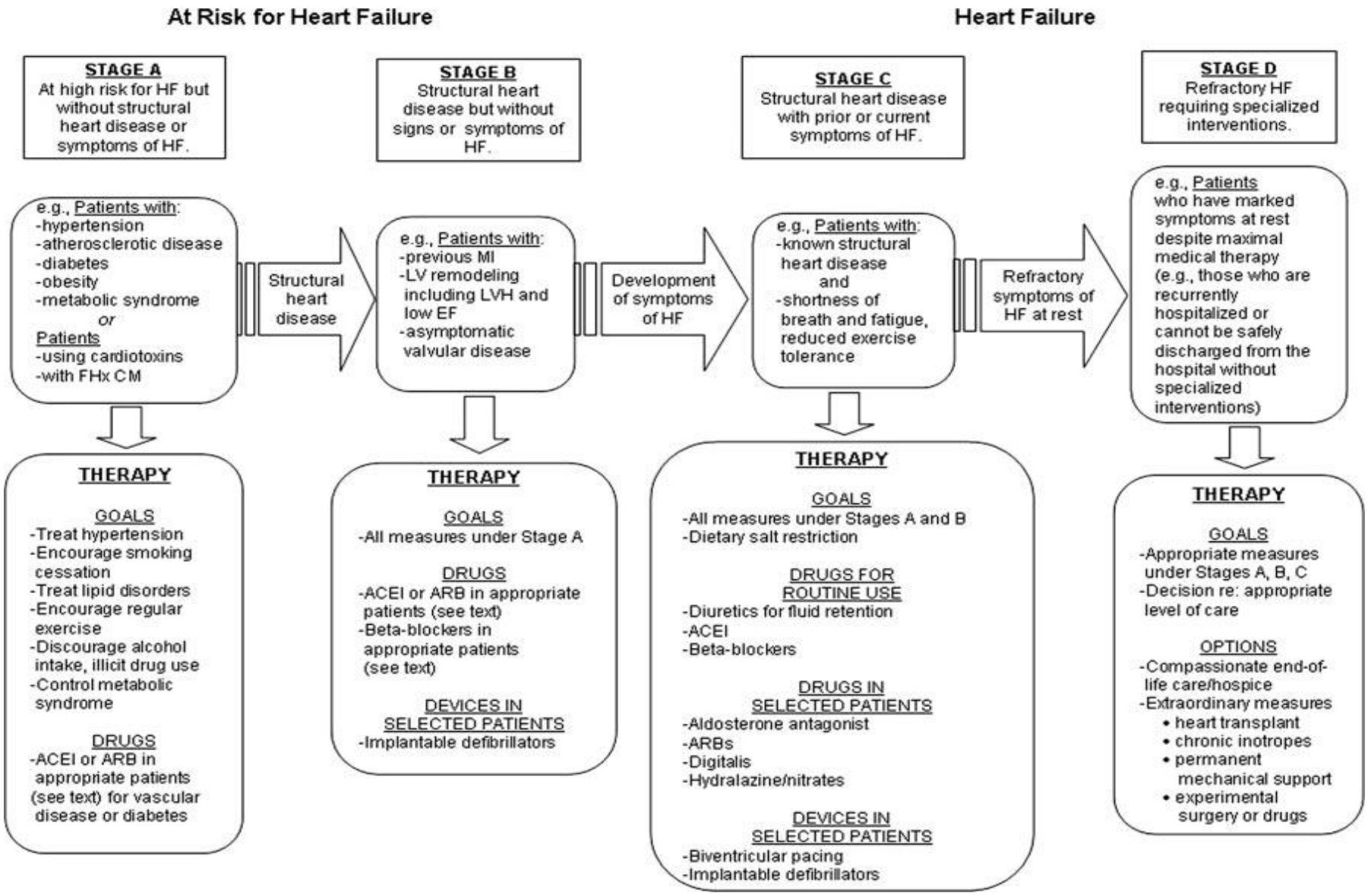
---

- Scopo: valutare se le raccomandazioni delle linee guida internazionali riguardo la terapia dello scompenso cardiaco siano applicate e da applicare anche ai pazienti più anziani (≥65 anni)
- Analizzata la letteratura dal 1960 al 2010
- Risultati:
  1. ACE-I, ARB, β-bloccanti: medesimi effetti benefici in termini di riduzione della mortalità e morbilità rispetto ai pazienti più giovani
  2. Questi farmaci dovrebbero quindi essere somministrati anche nei pazienti più anziani, con giudizio clinico
  3. E con stretto monitoraggio dei possibili effetti avversi

INNOVAZIONI NELLA CURA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

1. Assessment:
   - Stadiazione
   - Peptidi natriuretici
2. Terapia farmacologica (stadio C):
   - ACE-I, ARB, diuretici, beta-bloccanti, digossina, idralazina-isosorbide dinitrato
   - Antialdosteronici; Ivabradina; nutrienti
3. Aritmie e scompenso cardiaco:
   - Fibrillazione atriale
   - Aritmie ventricolari e ICD
4. Terapia non farmacologica (stadio C):
   - Resincronizzazione cardiaca
   - FKT
   - Telemonitoring
5. Scompenso cardiaco acuto:
   - NIV
   - Nesiritide
   - Antagonisti del recettore dell'ADH
   - Inibitori delle fosfodiesterasi
6. Scompenso cardiaco terminale (stadio D):
   - Ultrafiltrazione
   - Supporto circolatorio meccanico
   - Trapianto cardiaco
   - Trapianto cellule staminali

1) Diagnosi: **STADIAZIONE**



Circulation 2009 (119) (ACCF/AHA Guidelines)

1) Diagnosi:
PEPTIDI NATRIURETICI ATRIALI

- BNP viene prodotto in risposta ad un aumento dello stress di parete del miocardio

- La misurazione della concentrazione plasmatica di BNP e NT-proBNP:
  1. In cronico orienta nella diagnosi di scompenso cardiaco quando l'eziologia cardiogena della dispnea è incerta (IIa-C)
  2. È utile nella formulazione della prognosi, nella stadiazione e nella guida all'ospedalizzazione
  3. Non è certo il valore della misurazione seriata del BNP per guidare la terapia (IIb-C) e in acuto: rapidi cambiamenti nella pressione di riempimento ventricolare possono non essere accompagnati da altrettanto rapide variazione della concentrazione plasmatica del BNP (lunga emivita)

European Heart Journal 2008 (29) (ESC Guidelines)
Circulation 2009 (119) (ACCF/AHA Guidelines)

1) Diagnosi:
PEPTIDI NATRIURETICI ATRIALI

- I livelli plasmatici del BNP possono essere alterati da alcune condizioni cliniche:

1. Nei pazienti con scompenso cardiaco con preservata funzione sistolica i livelli plasmatici sono più bassi
2. ↑: ipertrofia miocardica, tachicardia, sovraccarico emodinamico destro (embolia polmonare), ischemia miocardica, età avanzata (>60 anni), sesso femminile, cirrosi epatica, sepsi, infezioni
3. ↓: obesità, trattamento

European Heart Journal 2008 (29) (ESC Guidelines)
Circulation 2009 (119) (ACCH/AHA Guidelines)

1) Diagnosi:
PEPTIDI NATRIURETICI ATRIALI

(J Am Coll Cardiol 2010;55:53–60)

N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure

Results From the BATTLESCARRED (NT-proBNP–Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial

John G. Lainchbury, MD, Richard W. Troughton, MD, PHD, Kim M. Strangman, RN, Christopher M. Frampton, PHD, Anna Pilbrow, PHD, Timothy G. Yandle, PHD, Amjad K. Hamid, MBCHB, M. Gary Nicholls, MD, A. Mark Richards, MD, PHD

Conclusions Intensive management of chronic heart failure improves 1-year mortality compared with UC. Compared with clinically guided treatment and UC, hormone-guided treatment selectively improves longer-term mortality in patients 75 years of age. (NT-proBNP–Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death [BATTLESCARRED]

- 364 pazienti. Controlli per 2 anni. Follow up per altri 3 anni

1) Diagnosi:
PEPTIDI NATRIURETICI ATRIALI

European Heart Journal (2009) 30, 2109–2116

Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study

Rudolf Berger, Aparna Shankar, Friedrich Fruhwald, Astrid Fahrleitner-Pammer, Nick Freemantle, Luigi Tavazzi, John G.F. Cleland, and Richard Pacher

---

Conclusion NT-proBNP retains its prognostic value in HF patients with CRT. Deploying CRT before the patients have reached end-stage HF may maximize the benefit of treatment.

- Studio multicentrico europeo. 813 pazienti

Stadio A-B-C-D

2) Terapia farmacologica:

1. **ACE-I, β-Bloccanti, ARB**
2. **antagonisti aldosterone** (LVEF≤35% e NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimizzata)
3. **H/ISDN** (LVEF≤35% e NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimizzata e > negli afro-americani)

- Riduzione della mortalità
- Riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto
- Miglioramento della funzione ventricolare
- Riduzione dei sintomi

European Heart Journal 2008 (29) (ESC Guidelines)
Circulation 2009 (119) (ACCH/AHA Guidelines)

Stadio C-D

2) Terapia farmacologica:

1. **Diuretici**
2. **Digossina** (LVEF≤40% e NYHA III-IV)

- Migliorano i sintomi
- NON riducono la mortalità

European Heart Journal 2008 (29) (ESC Guidelines)
Circulation 2009 (119) (ACCH/AHA Guidelines)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE (spironolattone ed eplerenone)

Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure

Sanae Hamaguchi, MD, PhD,b Shintaro Kinugawa, MD, PhD,b Miyuki Tsuchihashi-Makaya, RN, PhD,b Kazutomo Goto, MD, PhD,b Daisuke Goto, MD, PhD,b Takashi Yokota, MD, PhD,b Satoshi Yamada, MD, PhD,b Hisashi Yokoshiki, MD, PhD,a,b Akira Takeshita, MD, PhD,b and Hiroyuki Tsutsui, MD, PhDb Sapporo, Japan

---

- Scopo: valutare se la prescrizione di aldosterone alla dimissione dopo ricovero per scompenso cardiaco acuto potesse miglirare la prognosi
- 1000 pazienti, con LVEF≤35%; al 40%: spironolattone (50 mg) alla dimissione; follow-up di 2 anni
- Risultati: riduzione della mortalità cardiaca e globale

(Am Heart J 2010;160:1156-62.)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE (spironolattone ed eplerenone)

Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodelling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction

James E. Udelson, MD; Arthur M. Feldman, PhD; Barry Greenberg, MD; Bertram Pitt, MD; Robin Murkherjee, PhD; Harry A Solomon, MD; Marvin A. Konstam, MD

- Gli antagonisti dell'aldosterone riducono la mortalità e la morbilità e migliorano i sintomi nei pazienti NYHA III-IV con LVEF≤35%
- Scopo dello studio: valutare se si hanno i medesimi benefici nei pazienti NYHA II-III
- Follow-up 36 mesi
- Risultati:
  1. Non migliorano i parametri contrattili
  2. Non migliorano i sintomi
  3. Riducono i markers del turn-over del collagene

(Circ Heart Fail, 2010;3:347-353)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE (spironolattone ed eplerenone)

Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms

Faied Zannad, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Henry Krum, M.B., Ph.D., Dirk J. Van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Harry Shi, M.S., John Vincent, M.B., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Bertrand Pitt, M.D., for the EMPHASIS-HFStudy Group

---

- Scopo: valutare quali effetti ottenga la somministrazione di antagonisti dell'aldosterone nei pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato
- 2700 pazienti – LVEF≤35% e NYHA II – Follow-up di 21 mesi (studio interrotto per raggiungimento end-point primari) – 2006-2010
- Risultati:
  1. Riduzione della mortalità
  2. Riduzione della morbilità (riduzione delle ospedalizzazioni)

(N ENGL J MED 364; 1 january 6, 2011)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: IVABRADINA

The Lancet. Vol 376 September 11, 2010

Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): randomised placebo-controlled study

Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeff rey S Borer, Ian Ford, Ariane Dubost-Brama, Guy Lerebours, Luigi Tavazzi, on behalf of the

- la frequenza cardiaca è uno dei determinanti più importanti del consumo di ossigeno del miocardio
- β-bloccanti: effetto cronotropo ma anche inotropo negativo; spesso non controllano lo stesso la frequenza cardiaca
- Ivabradina: effetto cronotropo negativo diretto sul nodo seno-atriale; non altera la conduzione intraventricolare né la contrattilità
- Studio: multicentrico (multinazionale) – 2006-2010
- Pazienti: 6558 - LVEF≤35%, in ritmo sinusale, con FC≥70/min, in terapia medica ottimizzata (anche con β-bloccante)
- Aumentata fino ad ottenere FC 60 bpm
- Risultati: riduzione della morbilità (ospedalizzazioni) e mortalità per causa cardiaca

Stadio C

2) Terapia farmacologica: micronutrienti

(J Am Coll Cardiol 2009;54:1660–73)

Micronutrient Deficiencies An Unmet Need in Heart Failure

Victor Soukoulis, MD, PHD,* Jamil B. Dihu, DO,‡ Michael Sole, MD,§ Stefan D. Anker, MD, PHD,¶ John Cleland, MD,# Gregg C. Fonarow, MD,** Marco Metra, MD,†† Evasio Pasini, MD,‡‡ Theresa Strzelczyk, APN, CNS,* Heinrich Taegtmeyer, MD, DPHIL,§§ Mihai Gheorghiade, MD† *Chicago, Illinois; Toronto, Ontario, Canada; Berlin, Germany; Roma and Brescia, Italy; Kingston upon Hull, United Kingdom; Los Angeles, California; and Houston, Texas*

Heart failure (HF) is a common, disabling, and costly disease. Despite major advances in medical therapy, morbidity and mortality remain high, in part because current pharmacological regimens may not fully address some unique requirements of the heart for energy. The heart requires a continuous supply of energy-providing substrates and amino acids in order to maintain its function. In HF, defects in substrate metabolism and cardiac energy and substrate utilization may contribute to contractile dysfunction. HF is often accompanied by a deficiency in key micronutrients required for unimpeded energy transfer. Correcting these deficits has been proposed as a method to limit or even reverse the progressive myocyte dysfunction and/or necrosis in HF. This review summarizes the existing HF literature with respect to supplementation trials of key micronutrients involved in cardiac metabolism: **coenzyme Q10, L-carnitine, thiamine, and amino acids, including taurine**. Studies using a broader approach to supplementation are also considered. Although some of the results are promising, none are conclusive. There is a need for a prospective trial to examine the effects of micronutrient supplementation on morbidity and mortality in patients with HF.

Stadio C

2) Terapia farmacologica: micronutrienti

- I pazienti con scompenso cardiaco soprattutto se trattati con diuretici possono presentare deficit nutritivi di vitamine e micronutrienti

- Sono state avanzate numerose proposte di supplementi nutrizionali ed ormonali tuttavia, a parte i casi di deficit specifici, documentati, gli studi clinici attualmente **NON** hanno dimostrato beneficio sulla sopravvivenza

Circulation 2009 (119) (ACCF/AHA Guidelines)

Stadio C

2) Terapia farmacologica: micronutrienti

(Circ Heart Fail. 2010; **3**:612-616)

Chocolate Intake and Incidence of Heart Failure

A Population-Based Prospective Study of Middle-Aged and Elderly Women

Elisabeth Mostofsky, MPH; emily B-Levitan, ScD; Alicia Wolk, DrMedSci; Murray A. Mittelman, MD, DrPH

Conclusions: in this population, moderate habitual chocolate intake was associated with a lower rate of HF hospitalization or death, but the prospective association was not observed with intake of ≥ 1 servings per day.

- 1997-1998; ca 40000 pazienti (Swedish Mammography Cohort); questionario; follow-up di 9 anni

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

- Fibrillazione atriale: 10-30% pazienti con scompenso cardiaco. Si associa a prognosi peggiore

- Fondamentale nei pazienti con scompenso cardiaco:
  1. Controllo della frequenza cardiaca:
     - < 80-90 bpm a riposo
     - < 110-130 bpm sotto sforzo moderato
  2. Prevenzione del tromboembolismo

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

- I pazienti con:
  1. scompenso cardiaco
  2. dilatazione ventricolare sinistra

  manifestano frequentemente aritmie ventricolari (sia tachicardia sostenuta che non sostenuta)

- In questi pazienti vi è alta mortalità legata sia allo scompenso cardiaco in sé che alla morte cardiaca improvvisa
- La causa più frequente di morte cardiaca improvvisa è quella aritmica (altre: IMA, diselettrolitemia, embolia polmonare o sistemica)
- La morte cardiaca improvvisa può essere grandemente ridotta dalla terapia

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

Riduzione della morte cardiaca improvvisa (scompenso cardiaco e dilatazione ventricolare sinistra):

- Betabloccanti
- Antialdosteronici
- **ICD**: interrompe le tachiaritmie ventricolari sostenute. NON riduce la mortalità globale ma converte il rischio di morte dalla forma improvvisa a quella legata alla storia naturale dello scompenso cardiaco. Concede anni di sopravvivenza a chi morirebbe di morte improvvisa. Rende necessario stratificare il rischio di morte ma considerare anche la prognosi e il quadro funzionale del paziente

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR

- Prevenzione **secondaria** della morte cardiaca improvvisa (I-A):
  1. Dilatazione ventricolare sinistra (LVEF≤ 35%)
  2. Pregresso arresto cardiocircolatorio da FV o TV emodinamicamente instabile o sincope di natura non precisata
  3. Spettanza di vita in buono stato funzionale > 1 anno

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR

- Prevenzione **primaria** della morte cardiaca improvvisa (I-A):
  1. Dilatazione ventricolare sinistra (LVEF≤35%)
  2. Cardiomiopatia dilatativa a genesi ischemica (ad almeno 40 giorni da IMA) o non ischemica
  3. NYHA II o III nonostante terapia medica ottimizzata
  4. Spettanza di vita in buono stato funzionale > 1 anno

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco: ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR

- Shock frequenti possono portare a ridurre la qualità di vita sia se stimolati adeguatamente da aritmia maligna che da tachiaritmie sopraventricolari
- In questi casi è utile associare terapia antiaritmica: spesso amiodarone
- Eventuale ablazione del nodo atrioventricolare nella fibrillazione atriale con scarso blocco AV
- In alcuni casi può essere associato a CRT

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco:
ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

Implantable Cardiac Device Procedures in Older Patients

Use and In-Hospital Outcomes

Jason P. Swindle, MPH; Michael W. Rich, MD; Patrick McCann, MD; Thomas E. Burroughs, PhD; Paul J. Hauptman, MD

Conclusions: Despite the fact that most device trials have excluded patients 80 years or older, more than one-fifth of ICD and CRT devices are implanted in this age group. Advanced age is an independent predictor of in-hospital mortality following device implantation, suggesting that additional study is needed to define criteria for appropriate device use in older patients.

- Studio: 2004-2005, > 26000 pazienti, > 70 anni
- Predittori più importanti di out-come negativo: IRC, necessità elevata di inotropi

Arch Intern Med. 2010;170(7):631-637

Stadio C

3) Aritmie e scompenso cardiaco:
ARITMIE VENTRICOLARI E ICD

Device therapy in the elderly heart failure patient: what is the evidence?

M. W. Rich

ICD:

- Nei pazienti > 80 anni morbilità e mortalità legate all'impianto dei devices sono più elevate
- Nei pazienti con età avanzata è maggiore la presenza di FA. Nei portatori di ICD aumenta così il rischio di stimolazione ventricolare inappropriata, con grave peggioramento della qualità di vita
- Il beneficio in termini di riduzione della mortalità è comunque inferiore nei pazienti più anziani
- Può non essere efficace nelle donne
- Valutare inattivazione dei devices come cure di fine vita

CRT:

- Migliora i sintomi e la capacità funzionale: migliora la qualità di vita
- Limite negli anziani: 50% hanno LVEF conservata (quindi non indicazione ad impianto)

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 8(9), 1203–1205 (2010)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco si osservano frequentemente:

1. disturbi della conduzione intraventricolare dovuti alla disfunzione sistolica; nel 25-50% di questi pazienti si evidenzia una durata del QRS ≥ 120 msec e un BBSin si osserva nel 15-27% dei casi

2. disturbi di conduzione atrio-ventricolare (che si evidenzia con un prolungamento dell'intervallo PR) sono presenti almeno nel 35% dei pazienti con scompenso cardiaco severo

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Ritardi di conduzione AV e intraventricolare aggravano la disfunzione sistolica in pazienti con scompenso cadiaco:

- BAV: alterano la funzione meccanica delle 4 camere cardiache

- BBSin comporta alterazioni contrattili segmentarie del ventricolo sinistro con secondari:
  - ridistribuzione del flusso ematico nel miocardio
  - metabolismo regionale alterato
  - cambiamenti nei processi molecolari regionali
  - peggioramento dell'insufficienza mitralica
  - riduzione del riempimento del ventricolo sinistro

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

La dissincronia quindi rappresenta una condizione patologica che:

1. deprime direttamente la funzione ventricolare
2. causa rimodellamento del ventricolo sinistro
3. peggiora lo scompenso cardiaco

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

• il pacing cardiaco è diventato oggetto di studio come possibile terapia aggiuntiva dello scompenso cardiaco a partire dagli anni ’90

• il primo tentativo prevedeva il posizionamento di un PM bicamerale con breve latenza di conduzione AV, in pazienti con scompenso cardiaco che non presentavano le indicazioni convenzionali a posizionamento di PM. Risultati non ottimali

• il posizionamento di un PM atrio-biventricolare in pazienti con scompenso cardiaco e disturbi della conduzione intra- o interventricolare ha dimostrato invece avere effetti benefici

• negli ultimi 15 anni sono stati condotti numerosi studi che hanno dimostrato l’importanza della resincronizzazione cardiaca come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da scompenso cardiaco refrattari alla terapia farmacologica convenzionale e con alterazioni nella conduzione elettrica in termini di mobilità, mortalità e miglioramento dei sintomi

• 2007: prime linee guida europee per il pacing e la resincronizzazione

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

PharmacoEconomics - Italian Research Articles 5 (1) - 2003

Valutazione economica della resincronizzazione cardiaca nei pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-avanzato.

Risultati dello studio BRESCIA (Biventricular RESynchronization: Costs and effectIveness Analysis)

A. Curnis, F. Caprari, G- Mascioli, L. Bontempi, A. Scivales, F. Bianchetti, S. Nodari, L. Dei Cas.

- Resincronizzazione cardiaca=pacing biventricolare. Inserzione del catetere attraverso il seno coronarico
- 2003: ancora in corso studi sulla mortalità
- Studio: retrospettivo-prospettico, 30 pazienti
- Risultati: a un anno dall'impianto
  1. Riduzione classe NYHA
  2. Riduzione morbilità (numero e durata delle ospedalizzazioni e intensività delle cure)
  3. Riduzione dei costi totali

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Table 3.1.1 Inclusion criteria of the randomized studies on pacing in heart failure

Study	Patients (*n*)	NYHA class	LVEF (%)	LVEDD (mm)	SSR/AF	QRS (ms)	ICD
MUSTIC-SR[281]	58	III	≤35	≥60	SSR	≥150	No
MIRACLE[282]	453	III, IV	≤35	≥55	SSR	≥130	No
MUSTIC AF[311]	43	III	≤35	≥60	AF	≥200	No
PATH CHF[283]	41	III, IV	≤35	NA	SSR	≥120	No
MIRACLE ICD[286]	369	III, IV	≤35	≥55	SSR	≥130	Yes
CONTAK CD[285]	227	II, IV	≤35	NA	SSR	≥120	Yes
MIRACLE ICD II[287]	186	II	≤35	≥55	SSR	≥130	Yes
COMPANION[288]	1520	III, IV	≤35	NA	SSR	≥120	Yes/no
CARE HF[289]	814	III, IV	≤35	≥30 (indexed to height)	SSR	≥120	No

NYHA = New York Heart Association; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter; SSR = stable sinus rhythm; AF = atrial fibrillation; ICD = implantable cardioverter defibrillator; NA = non applicable.

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

CRT

1. NYHA III o IV nonostante terapia farmacologica ottimizzata
2. LVEF≤ 35%
3. QRS ≥ 120 msec (o 150 msec) da BBSin

4. BBDx e BAV: outcome negativo

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Table 3.1.2 Endpoints, design, and main findings of the randomized studies evaluating pacing in heart failure

Study	Endpoints	Design	Main findings
MUSTIC-SR[281]	6MWT, QOL, pVO_2, Hosp	Single-blinded, controlled, crossover, 6 months	CRT-P improved: 6MWT, QOL, pVO_2; reduced Hosp
MIRACLE[282]	NYHA class, QOL, pVO_2	Double-blinded, controlled, 6 months	CRT-P improved: NYHA, pVO_2, 6MWT
MUSTIC AF[311]	6MWT, QOL, pVO_2, Hosp	Single-blinded, controlled, crossover, 6 months	CRT-P (high drop-out rate): improved all; reduction of Hosp
PATH CHF[283]	6MWT, pVO_2	Single-blinded, controlled, crossover, 12 months	CRT-P improved: 6MWT; pVO_2
MIRACLE ICD[286]	6MWT, QOL, Hosp	Double-blinded, ICD vs. CRT-D 6 months	CRT-D improved all from baseline (not ICD)
CONTAK CD[285]	Mortality+Hosp HF+ VA, pVO_2, 6MWT, NYHA class, QOL, LVEDD+LVEF	Double-blinded, ICD vs. CRT-D 6 months	CRT-D improved: pVO_2, 6MWT; reduced LVEDD and increased LVEF
MIRACLE ICD II[287]	VE/CO_2, pVO_2, NYHA, QOL, 6MWT, LV volumes/EF	Double-blinded, ICD vs. CRT-D 6 months	CRT-D improved: NYHA, VE/CO_2; volumes, LVEF
COMPANION[288]	(1) All-cause death or Hosp (2) All-cause death	Double-blinded, controlled, OPT, CRT-D, CRT-P, about 15 months	CRT-P+CRT-D: reduced (1) Only CRT-D: reduced (2)
CARE-HF[289]	(1) All-cause death or Hosp for major CV event (2) Death from any cause	Double-blinded, controlled, OPT, CRT-P, 29 months	CRT-P reduced (1) and (2)

6MWT = 6 min walk test; QOL = quality of life; pVO_2 = peak oxygen consumption; Hosp = hospitalizations; CRT-P = biventricular pacemaker; CRT-D = biventricular pacer with a defibrillator; VE/CO_2 = ventilation/carbon dioxide ratio; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OPT = optimal HF treatment arm; BV = biventricular.

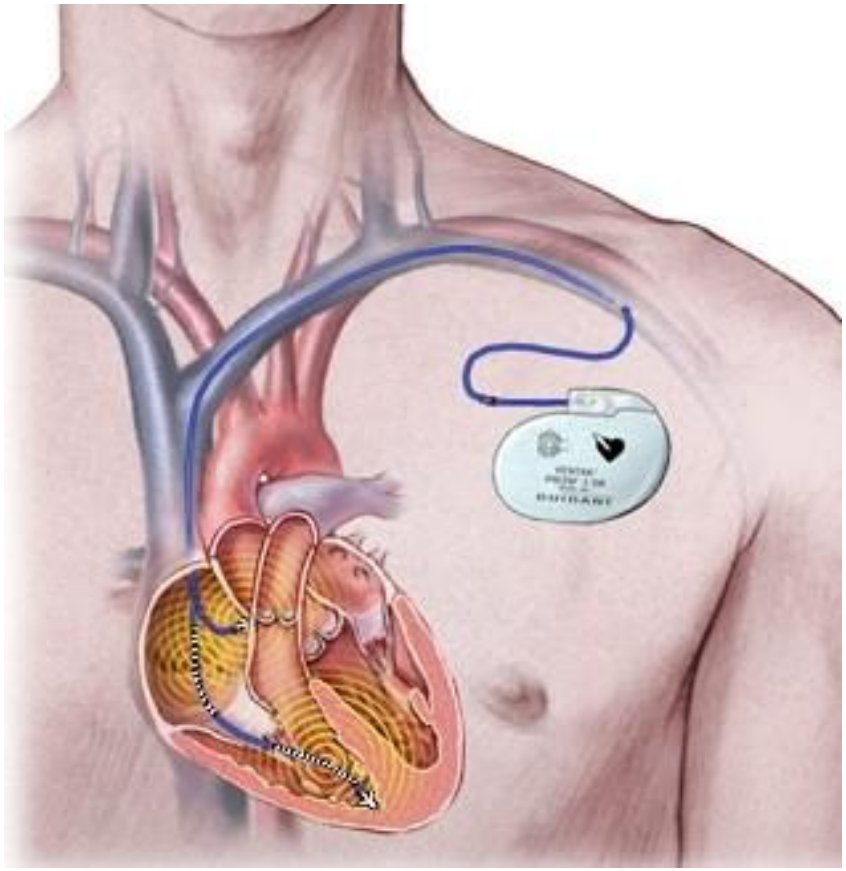
Stadio C

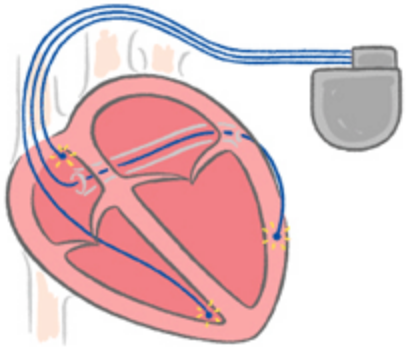
4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

La CRT:

1. Migliora la struttura e la funzione del ventricolo sinistro:
   - Determina rimodellamento inverso, sostenuto nel tempo
   - Riduce i volumi telediastolico e telesistolico
   - Aumenta la frazione di eiezione del VS
2. Migliora i sintomi in modo significativo e aumenta la resistenza fisica
3. Riduce la mortalità
4. Riduce la morbilità (riduce le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco)

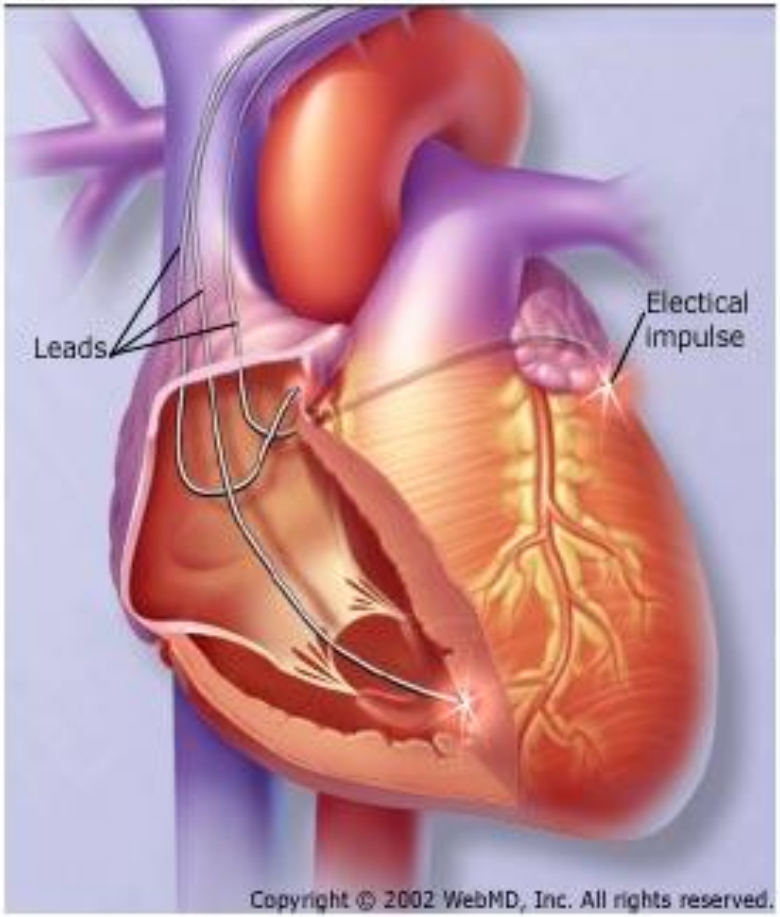
European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)





heart failure pacemaker

Biventricular Pacemaker



Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

• il criterio di rilevazione attuale della dissincronia ventricolare è solo quello elettrocardiografico. Non vi è evidenza che l'ecocardiogramma, da solo, possa essere usato per rilevare la presenza o meno di dissincronia

• gli studi sono stati condotti per la maggior parte in pazienti in ritmo sinusale (verosimile selezione legata al fatto che i pazienti con scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e dissincronia ventricolare son più vecchi, più malati e hanno prognosi peggiore rispetto a quelli in ritmo sinusale)

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pacing biventricolare o solo ventricolare sinistro?

- è preferibile la stimolazione biventricolare
- la stimolazione del solo ventricolo sinistro è accettabile (e ottiene risultati sovrapponibili a quelli della stimolazione biventricolare, studio BELEIVE) in pazienti selezionati:
  1. Indicazione convenzionale a CRT (LVEF≤35%-NYHA III/IV-BBSin)
  2. Età avanzata e/o importante comorbidità
  3. Assenza di aritmie ipocinetiche con indicazione a PM
  4. In cui sia auspicabile ottenere un miglioramento della qualità di vita

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pazienti con fibrillazione atriale

1. Sottoposti ad ablazione del non AV con radiofrequenza per ottenere BAV totale: la CRT (che in questo modo ottiene la stimolazione biventricolare totale) conferisce notevole miglioramento nella funzione del ventricolo sinistro e nella capacità di esercizio (comparabile a quella dei pazienti in ritmo sinusale)

2. Non sottoposti ad ablazione e quindi nei quali il controllo della frequenza è ottenuto con farmaci ad effetto cronotropo negativo: ottengono risultati molto poveri

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pazienti con scompenso cardiaco lieve (NYHA II)

- in questo gruppo di pazienti gli studi sulla CRT sono ancora scarsi. Ciononostante:

- la CRT ha permesso di rilevare un significativo rimodellamento inverso, con benefico impatto funzionale

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pazienti con indicazione ad impianto di ICD e/o PM

- La CRT-P non sembra avere effetti benefici nella prevenzione della SCD (morte cardiaca improvvisa) o addirittura può causare un aumento degli eventi
- La CRT-D (ovvero con associata funzione ICD) sembra invece avere un effetto largamente protettivo

CRT-D: prevenzione della morte cardiaca improvvisa + resincronizzazione cardiaca

1. NYHA III-IV
2. LVEF ≤ 35%
3. Spettanza di vita > 1 anno
4. Ritmo sinusale
5. QRS ≥ 120 msec

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pazienti con indicazione a PM per bradiaritmie e con indicazione ad impianto di CRT (severa compromissione della funzione del ventricolo sinistro)

- il posizionamento di PM (con stimolazione ventricolare destra) peggiora la funzione ventricolare sinistra e i sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica
- è ragionevole considerare il posizionamento di CRT-P nei pazienti in cui sia accertato che la sintomatologia dipenda dall'alterata funzione ventricolare e non dalla bradiaritmia

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Pazienti già portatori di PM con indicazione ad impianto di CRT (severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro)

• nei pazienti con pregresso impianto di PM, in cui si dimostri indicazione a CRT, è indicato il pacing biventricolare

• il passaggio a questa modalità di stimolazione può determinare miglioramento della disfunzione ventricolare e dei sintomi

European Heart Journal 2010 (31) (ESC Guidelines)

Class I recommendations for devices in patients with LV systolic dysfunction

ICD	
•Prior resuscitated cardiac arrest	•Class I Level A
•Ischaemic aetiology and >40 days of MI	•Class I Level A
•Non-ischaemic aetiolology	•Class I Level B
CRT	
•NYHA Class III/IV and QRS >120 ms	•Class I Level A
•To improve symptoms/reduce hospitalization	•Class I Level A
•To reduce mortality	•Class I Level A

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

J Interv Card Electrophysiol (2010) 27:61–68

Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities

Natália António & Carolina Lourenço & Rogério Teixeira & Fátima Saraiva & Lourenço Coelho & Miguel Ventura & João Cristóvão & Luís Elvas & Lino Gonçalves & Luís A. Providência

Conclusion This work suggests that being elderly is not an impediment to CRT success even in the presence of comorbidities.

- I pazienti più anziani presentano maggiori comorbilità e questo complica la gestione terapeutica
- 87 pazienti. ≥ 65 anni. Controlli clinici ed ecocardiografici prima e 6 mesi dopo impianto di CRT
- Risultati: CRT: 1) effetto protettivo sulla funzione renale 2) non riduzione della risposta nei pazienti con diabete mellito 3) acido urico: non differenza significative 4) obesità: nei pazienti con scompenso cardiaco determina prognosi migliore 5) FA: miglioramento quadro clinico
- Risultati: medesimi benefici in termini di mortalità, morbilità e miglioramento funzionale e dei sintomi (NYHA) rispetto ai pazienti più giovani

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: FKT

- La riduzione dell'attività fisica conduce ad uno stato di decondizionamento che contribuisce alla progressione dello scompenso cardiaco (riduce la tolleranza allo sforzo e peggiora i sintomi)

- FKT migliora lo stato funzionale (IIa-C):

1. Migliora il controllo autonomico (aumenta il tono vagale e riduce l'attivazione simpatica)
2. Migliora il metabolismo dei muscoli scheletrici
3. Migliora la vasodilatazione periferica e la funzione dell'endotelio
4. Riduce lo stress ossidativo
5. Riduce il rimodellamento

- Riduce la mortalità e le ospedalizzazioni (IIa-C)

European Heart Journal 2008 (ESC Guidelines)
Circulation 2009 (ACCF/AHC Guidlines)

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: FKT

Cardiac Rehabilitation in Very Old Patients: Data From the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008)—Official Report of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Epidemiology

Francesco Giallauria, Carlo Vigorito, Roberto Tramarin, Francesco Fattirolli, Marco Ambrosetti, Stefania De Feo, Raffaele Griffo, and Carmine Riccio on behalf of the ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Prevention

---

- Dati ISYDE: 2200 pazienti
- Riabilitazione cardiologica e grandi vecchi (≥75 anni):
  1. Meno rispetto ai giovani, tuttavia in aumento per aumento interventi cardio-chirurgici in questa fascia d'età
  2. Maggiori comorbilità
  3. Maggiori complicanze (I. renale, delirium, infezioni, anemia)
  4. Indagini meno invasive e terapia meno intensiva; alcuni non fanno meno FKT motoria
  5. Minori spiegazioni
  6. Prognosi peggiore (dimissione protetta, RSA)

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 December;65A(12):1353–1361

Stadio C

4) Terapia non farmacologica: TELEMONITORING

- Devices impiantati che possono inviare dati riguardo al paziente (peso, sintomi, ECG, pressione arteriosa)
- Possono segnalare segni/sintomi di iniziale scompenso acuto e permettere di trattarlo prima e prima dell'ospedalizzazione

---

N England J med 363; 24 – Dec 2010

Telemonitoring in patients with Heart Failure

Sarwat I. Chaudhry, M.D., Jennifer A. Mattera, M.P.H., Jeptha P. Curtis, M.D., Jhon A Spertus M.D., M.P.H., jeph Herrin, Ph.D., Zhenqiu Lin, Ph.D., Christopher O. Phillips, M.D., M.P.H., Beth V. Hodshon, M.P.H., J.D., R.N., Lawton S. Cooper, M.D., M.P.H., and Harlan M Krumholz, M.D.

CONCLUSIONS: among patients recently hospitalized for heart failure, telemonitoring did not improve outcomes. The result indicates the importance of through, independent evaluation of disease-menagement strategies before their adoption.

Stadio C

2) Scompenso cardiaco acuto:

- O2-terapia (I-C)
- NIV (IIa-B)
- Morfina (I-B)
- Diuretici dell'ansa (I-B)
- Antagonisti dell'ADH (tolvaptan)
- Vasodilatatori (I-B): nitroglicerina, isosorbide dinitrato, nitroprussiato, nesiritide
- Inotropi (IIa-B): dopamina, dobutamina, inibitori PDE (milrinone e enoximone), levosimendan
- Adrenalina
- Digossina

Stadio C

3) Scompenso cardiaco acuto: NIV

- Per “Ventilazione meccanica Non Invasiva” si intende l’insieme delle modalità di ventilazione assistita che non prevedono intubazione OT ma solo l’uso di maschera facciale

- Migliora la funzione contrattile del ventricolo sinistro riducendo il post-carico

- L’uso precoce della NIV nell’edema polmonare:
  - Riduce la necessità di intubazione (studi ALOFT, PROSPECT, 3CPO)
  - Riduce la mortalità a beve termine ma non (3CPO) la durata dell’ospedalizzazione

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

3) Scompenso cardiaco acuto: NIV

- La NIV con PEEP (Positive End Espiratory Pressure) dovrebbe essere considerata quanto prima nella terapia dell'edema polmonare (IIa-B) con pressione arteriosa elevata
- Va utilizzata con cautela nello shock cardiogeno e nell'insufficienza cardiaca destra

- Effetti collaterali:
  - Peggioramento dell'insufficienza cardiaca destra
  - Disidratazione delle mucose
  - Ipercapnia
  - Ansia e claustrofobia
  - Pneumotorace
  - Aspirazione

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

3) Scompenso cardiaco acuto: NIV

- Controindicazioni:
  - Pazienti non collaboranti (in stato di incoscienza, con severo deficit cognitivo, con ansia grave)
  - Ipossia severa che necessita pronta intubazione OT
  - Pazienti con severo deficit respiratorio ostruttivo (relativa)

- Indicazioni d'uso:
  1. PEEP = 5-7.5 cmH_2O , da aumentare fino a 10 cmH_2O
  2. $FiO_2 \geq 40\%$
  3. Generalmente per circa 30min/ora fino a quando la saturazione e la dispnea rimangono migliorate in assenza di CPAP

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

3) Scompenso cardiaco acuto: NIV

Respir Care 2009;54(2):186 –195

Noninvasive Ventilation in Patients with Acute Cardiogenic Pulmonary Edema

Sangeeta Mehta MD FRCPC, Abdul Hakeem Al-Hashim MD FRCPC, and Sean P Keenan MD FRCPC MSc

---

- Scopo: 1) Confronto degli out-come nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto con terapia convenzionale e NIV 2) confronto tra C-PAP e B-PAP
- Studio: revisione della letteratura (11 studi randomizzati)
- NIV: 1) aumento capacità funzionale residua (riduzione atelectasia) 2) aumento gittata sistolica (riduzione pre-carico e post-carico)
- Risultati:
  1. Superiorità nel miglioramento dei parametri vitali della NIV rispetto a trattamento convenzionale (pH- pCO2-FC)
  2. Ben tollerata e pochi effetti collaterali
  3. Riduzione tasso di intubazione OT
  4. Riduzione di mortalità e morbilità ospedaliera (riduce la durata dell'ospedalizzazione)
  5. Non si è dimostrata superiorità della modalità B-PAP rispetto alla C-PAP

Stadio C

2) Scompenso cardiaco acuto: ANTAGONISTI DELL'ADH (tolvaptan)

- Tolvaptan: antagonista (per os) del recettore V2 della vasopressina (localizzato a livello del tubulo renale dove stimola il riassorbimento dell'acqua)

- Studio EVEREST: tolvaptan, nello scompenso cardiaco acuto
  1. Favorisce il calo ponderale
  2. Riduce i sintomi
  3. NON riduce morbilità e mortalità ad un anno

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

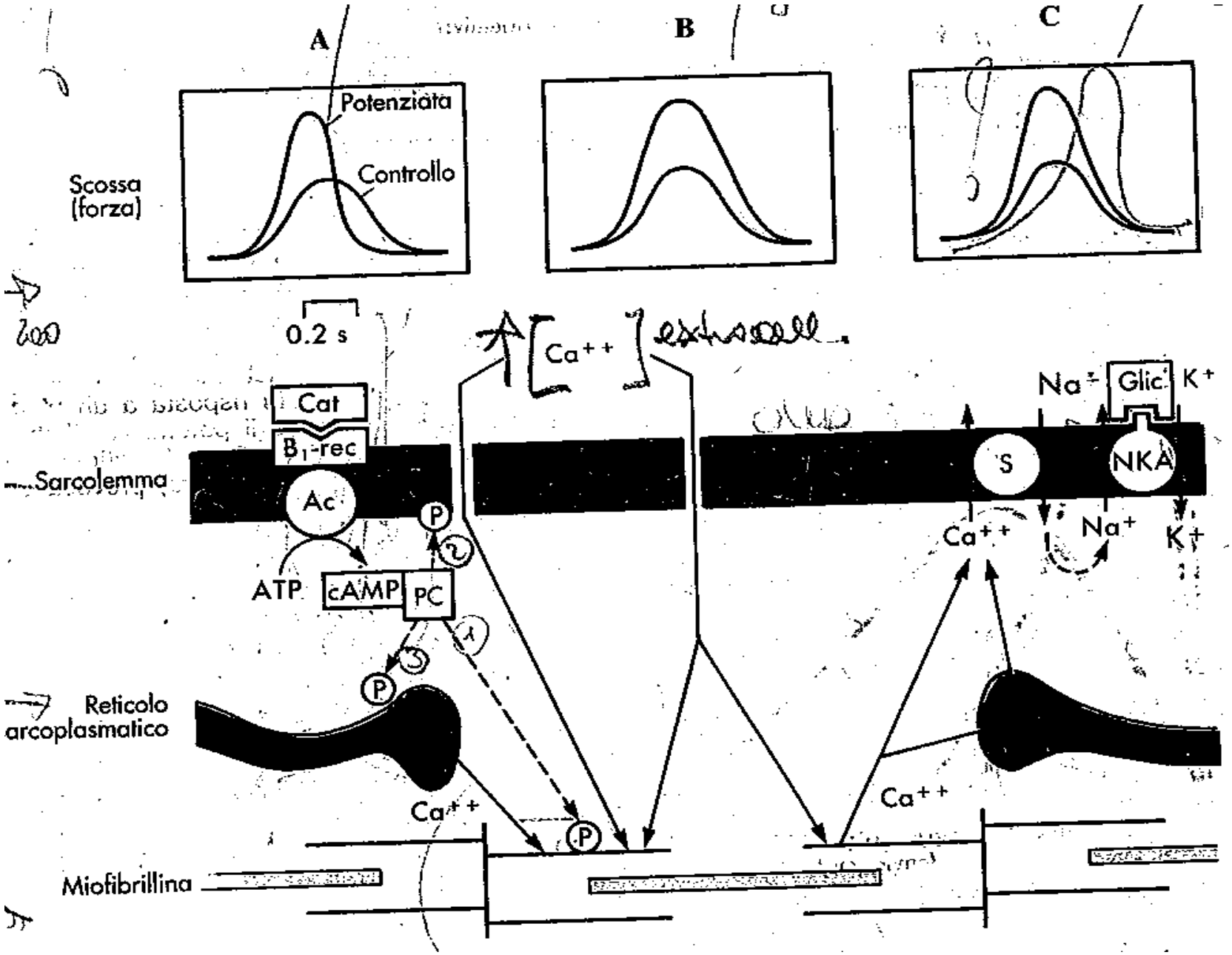
2) Scompenso cardiaco acuto: NESIRITIDE

- Analogo ricombinante del Peptide Natriuretico atriale tipo B (BNP) umano:
  1. Effetto vasodilatatore venoso
  2. Effetto vasodilatatore arterioso
  3. Effetto (modesto) diuretico
  4. Effetto (modesto) natriuretico

- Utilizzata nello scompenso cardiaco acuto (se PA > 90 mmHg):
  - Bolo: 2ug/kg (non necessario)
  - Infusione continua: 0.015-0.03 ug/kg/min

NB: non disponibile in molti Paesi europei

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)


A
B
C
Potenziata
Controllo
Scossa (forza)
0.2 s
[Ca++] esterno
Cat
B1-rec
Sarcolemma
Ac
ATP
cAMP
PC
P
Na+
Glic
K+
S
NKA
Ca++
Na+
K+
Reticolo arcoplasmatico
Miofibrillina

Stadio C

2) Scompenso cardiaco acuto: INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI (milrinone ed enoximone)

- Milrinone e enoximone: inibitori della fosfodiesterasi III
- Inibiscono il metabolismo dell'AMPc (↑ Ca++ intracell)
- Sono indicati nella terapia dello scompenso cardiaco acuto (IIb-B)
- Aumentano la gittata sistolica per effetto:
  - Inotropo positivo
  - Vasodilatatore periferico e del circolo polmonare, con secondario effetto di riduzione delle resistenze periferiche e del circolo polmonare
- Aumento della mortalità a medio termine nei pazienti con CAD

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

2) Scompenso cardiaco acuto: LEVOSIMENDAN

- Levosimendan è un calcio-sensibilizzante: si lega alla troponina-C nei cardiomiociti aumentando la disponibilità di Ca++ intracellulare

- Aumenta la gittata sistolica per effetto:
  - inotropo positivo
  - vasodilatatore a livello del circolo sistemico e polmonare (sia diretto che mediato da blando effetto di PDE-I)

- L'infusione (non preceduta da bolo) è indicata nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto (IIa-B)

- L'effetto è mantenuto per vari giorni

European Heart Journal 2008 (29) (Linee guida ESC)

Stadio C

2) Scompenso cardiaco acuto: CINACIGUAT

(*Circulation*. 2009;119:2781-2788.)

Cinaciguat (BAY 58–2667) Improves Cardiopulmonary Hemodynamics in Patients With Acute Decompensated Heart Failure

Harald Lapp, MD; Veselin Mitrovic, MD; Norbert Franz, MD; Hubertus Heuer, MD; Michael Buerke, MD; Judith Wolfertz, MD; Wolfgang Mueck, PhD; Sigrun Unger, MSc; Georg Wensing, MD; Reiner Frey, MD

- Capostipite di famiglia di attivatori delle guanilato-ciclasi solubili
- Studio: per valutare gli effetti emodinamici, la sicurezza, la tollerabilità della somminsitrazione e.v. nei pazienti con scompenso cardiaco acuto
- Controllo della wedge-pression; dopo infusione di 6 ore:
  1. Riduzione significativa della pressione di incuneamento
  2. Riduzione resistenze del circolo polmonare
  3. Riduzione del circolo sistemico
  4. Ben tollerata
  5. Effetto collaterale: lieve ipotensione sintomatica
- Cinaciguat determina aumento della gittata sistolica grazie ad un potente effetto di riduzione del pre-carico e post-carico

Stadio C-D

5) Scompenso cardiaco acuto: ultrafiltrazione

(J Cardiovascular Medicine 2010,**11**: 599-604)

Ultrafiltration for the treatment of diuretic-resistant, recurrent, acute decompensated heart failure: experience in a single center

Elia De Maria, Foliero Pignatti, Giampiero Patrizi, P- Mario Benenati, Silvio ricci and Stefano Cappelli

---

- Ultrafiltrazione: rimozione di acqua dal sangue; l'ultrafiltrato contiene più Na+ rispetto all'urina da diuretico perché isotonico rispetto al plasma. Catetere femorale (vena-vena). Necessità anticoagulante
- Studio: 42 pazienti. 2005-2008. 69 anni.
- Esclusione: 1) controindicazione ad anticoagulazione 2) Hct≥50% 3) GFR≤30 ml/min
- Ultrafiltrazione di 6 ore (1-4 sedute): rimozione da 2 a 4 litri
- Effetti collaterali: 1) sanguinamento 2) peggioramento funzione renale 3) ipotensione persistente 4) necessità di emodialisi
- Risultati:
  1. In acuto: rimosso sovraccarico di liquidi in pazienti refrattari a terapia diuretica
  2. A 6 mesi: riduzione delle ospedalizzazioni e riduzione della dose di diuretico
  3. Complicanza più frequente: peggioramento funzione renale

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: raccomandazioni generali

- Controllo della ritenzione di liquidi (ultra- o emofiltrazione) (I-B)
- Infusione continua di inotropi (IIb-C)
- Trapianto cardiaco (I-B)
- Supporto circolatorio meccanico (IIa-B)
- Trapianto di cellule staminali
- Discussione per le cure di fine vita (e ricovero in hospice) e inattivazione dei devices (ICD) (I-C)

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: ultra/emofiltrazione

- Lo scompenso cardiaco avanzato si associa a insufficienza renale con secondaria scarsa risposta alla terapia diuretica
- La terapia diuretica determina attivazione del RAA e del sistema simpatico
- Per contrastare la congestione venosa e la ritenzione di liquidi:

1. incremento posologia diuretico (tollerato peggioramento della funzione renale)
2. associazione di un secondo diuretico (es. metolazone)
3. infusione di inotropi
4. **ULTRA/EMOFILTRAZIONE**: indicata anche per correggere l'iposodiemia nei pazienti refrattari alla terapia diuretica. Può anche ristabilire una buona risposta alla terapia con diuretici dell'ansa a dosi convenzionale

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: dialisi peritoneale

Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis

Masaru Nakayama (MD)a,∗, Hirofumi Nakano (MD)b, Masaaki Nakayama (MD)

- Lo scompenso cardiaco terminale è spesso associato a insufficienza renale cronica el'una condizione peggiora l'altra
- IRC: peggiora la resistenza ai diuretici; alte dosi, a loro volta, attivano RAA e ortosimapatico = circolo vizioso
- Dialisi peritoneale: modalità di filtrazione del sangue 1) Facile 2) Ben tollerata 3) Continua 4) Può essere effettuata a domicilio 5) Poche complicanze (peritoniti, curabili)
- Studio: 12 pazienti (end-stage HF + CKD) – 81 anni – controlli per 2 anni
- Risultati:
  1. Riduzione ospedalizzazioni
  2. Miglioramento NYHA
  3. Riduzione dosi diuretico
  4. Miglioramento volumi VS
  5. Miglioramento dei valori di emoglobina

Journal of Cardiology (2010) **55**, 49—54

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: infusione continua di inotropi e/o venodilatatori

- Strategia terapeutica normalmente utilizzata dei pazienti in attesa di trapianto cardiaco

- L'infusione endovenosa continua (mediante CVC) di farmaci inotropi (dobutamina o milrinone) o venodilatatori (nesiritide) può essere presa in considerazione nei pazienti che non riescono ad essere svezzati dalla terapia e.v. a quella per os nonostante ripetuti tentativi (e non potrebbero quindi essere altrimenti dimessi dall'ospedale)

- Permette di ottenere un miglioramento dei sintomi (e concede al paziente di morire con sollievo a casa)

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: trapianto cardiaco

- Pazienti con scompenso cardiaco severo, sintomatico, prognosi infausta, senza alternative di trattamento dovrebbero essere considerati per il trapianto
- Il trapianto di cuore aumenta la sopravvivenza, la capacità di esercizio, permette il ritorno al lavoro, migliora la qualità di vita (IC)
- Maggiore la sopravvivenza grazie al miglioramento della prevenzione del rigetto
- La sopravvivenza a lungo termine è limitata dalle conseguenza a lungo termine dell'immunosoppressione: infezioni, ipertensione, insufficienza renale, neoplasie, CAD
- Controindicazioni: abuso di sostanze, scarsa compliance, malattie neuro-psichiatriche non controllate dalla terapia, neoplasia < 5 anni follow-up, malattie sistemiche con cinvolgimento multiorganico, infezioni, insufficienza renale severa, ipertensione polmonare severa, recente tromboembolismo, ulcera peptica, insufficienza epatica, altra condizione clinica associata a prognosi infausta

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: trapianto cardiaco

Ann Transplant. 2010 Dec 22;15(4):110-9.

Heart transplantation in the elderly: why cardiac transplantation does not need to be limited to younger patients but can be safely performed in patients above 65 years of age.

Daneshvar DA, Czer LS, Phan A, trento A, Schwarz ER

Abstract Within the last forty years, heart transplantation as the ultimate option for the treatment of end-stage heart disease has undergone dramatic changes and advances in operative techniques, postoperative care, immunosuppression, and rejection management which resulted in reduced morbidity and mortality. As the heart failure epidemic worsens and the population grows older, cardiac transplantation criteria have expanded for end-stage heart disease refractory to medical management. Although outcomes after cardiac transplantation have improved, the critical organ shortage is a limitation to its efficacy. The demand-supply disparity for heart transplantations has led to clinical and ethical issues examining adequate candidacy for organ transplantation. Cardiac transplantation in the elderly recipient was considered a contraindication due to poor survival rates compared to younger recipients. Given the increase in life expectancy over the last decades, single-center studies have assessed the outcome of transplantation among elderly recipients and comparable survival and quality of life have been described among older heart transplantation recipients. Alternatives to cardiac transplantation which have become more common, such as mechanical circulatory support, and further investigation of the viability of transplantation in the elderly may help determine the proper allocation of the limited organ supply.

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: supporto circolatorio meccanico (LVAD)

1. Supporto circolatorio a breve termine per i pazienti con insulto cardiaco maggiore in cui è previsto recupero funzionale

2. Supporto in pazienti in attesa di trapianto cardiaco

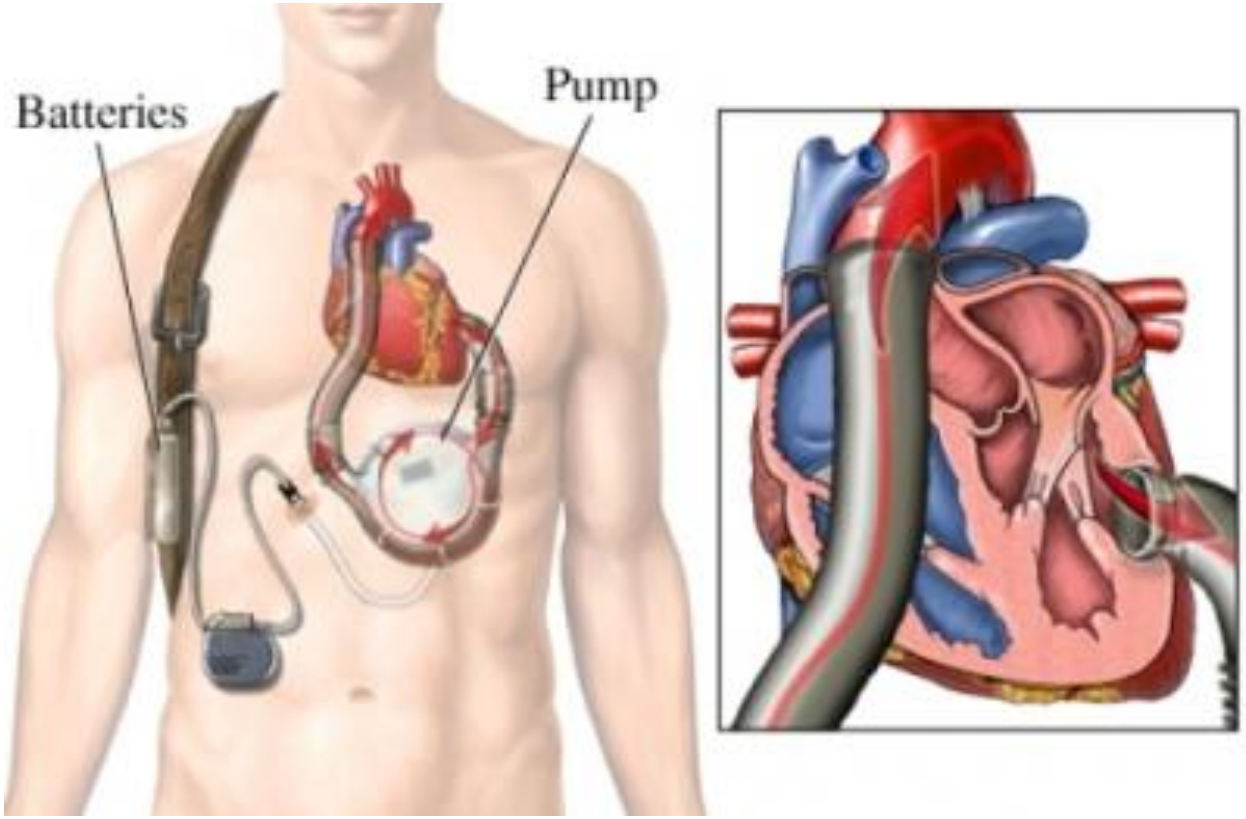
3. Studio REMATCH: come terapia permanente in casi selezionati di pazienti non eleggibili al trapianto

4. In rari casi dopo prolungato supporto meccanico si è osservato recupero funzionale miocardico che ha permesso l'espianto del device

Circulation 2009 (ACC/AHA Updated Guidelines)

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: supporto circolatorio meccanico (LVAD)



Stadio D

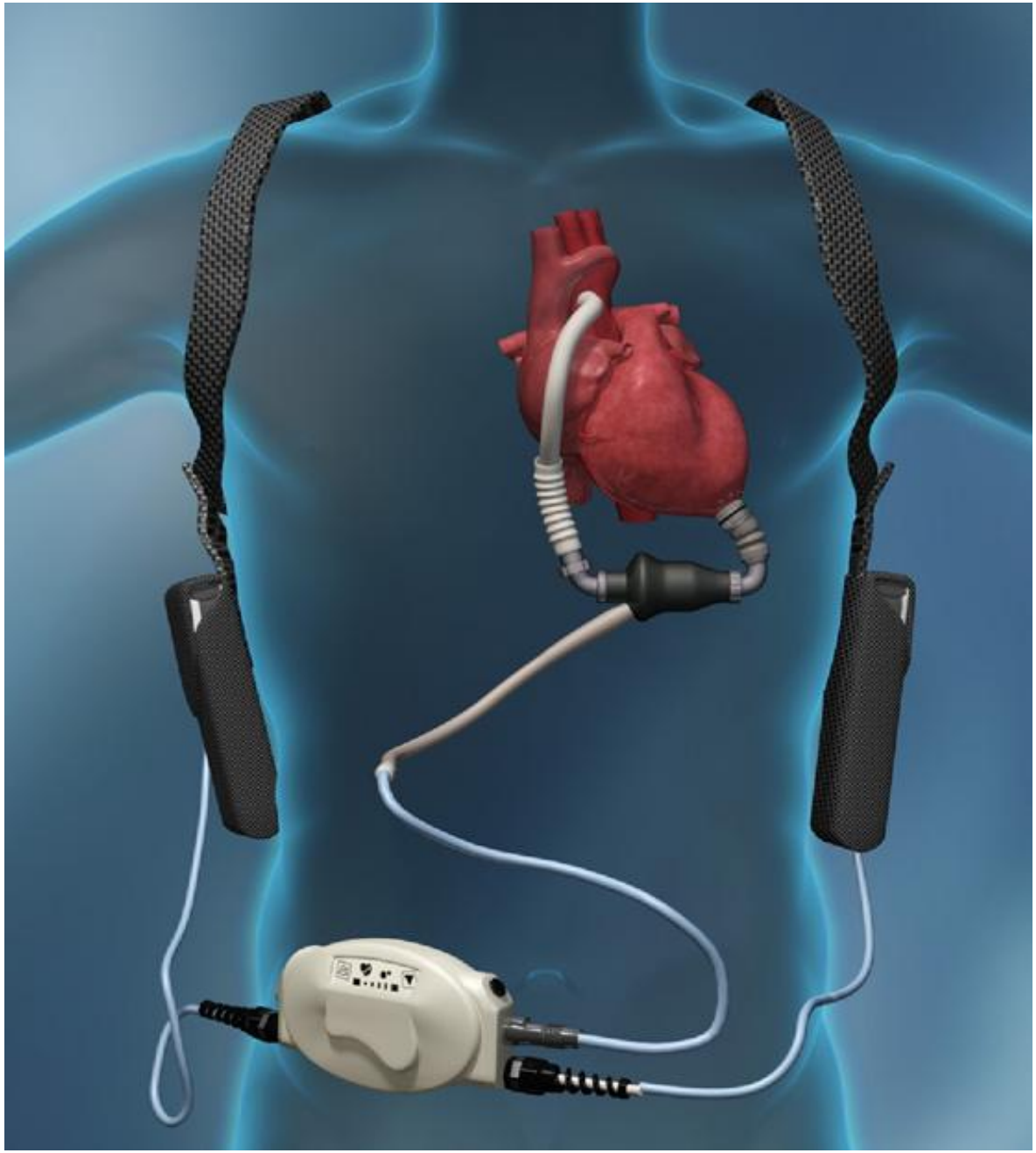
5) Scompenso cardiaco terminale: supporto circolatorio meccanico (LVAD)

Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Improves Functional Capacity and Quality of Life of Advanced Heart Failure Patients

Joseph G. Rogers, MD,* Keith D. Aaronson, MD,† Andrew J. Boyle, MD,‡ Stuart D. Russell, MD,§ Carrmelo A. Milano, MD,* Francis D. Pagani, MD,† Brooks S. Edwards, MD, Soon Park, MD, Ranjit John, MD,‡ John V. Conte, MD,§ David J. Farrar, PHD,¶ Mark S. Slaughter, MD,# for the HeartMate II Investigators *Durham, North Carolina; Ann Arbor, Michigan;*

- Devices di III generazione: tecnologia a pompa rotante, flusso continuo)
- Pazienti: 650 . In attesa di trapianto o non eligibili (terapia defiinitiva)
- Controlli: NYHA-6MWT-scale funzionali e dei sintomi
- Controlli: a 1-3-6 mesi (e 24 mesi in quelli con funzione definitiva)
- Risultati: sia precoce che sostenuto nel tempo miglioramento della capacità funzionale e dei sintomi – Riduzione della mortalità

(J Am Coll Cardiol 2010;55:1826–34)



HeartMate II
Continuous Flow LVAD

Blood exits through the left ventricular apex and into the left ventricular assist device (LVAD), which pumps throughout cardiac diastole and systole into the ascending aorta. The LVAD pump is placed within the abdominal wall or peritoneal cavity. A percutaneous lead connects the LVAD to an electronic controller and battery packs, which are worn on a belt and shoulder holster, respectivily

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: supporto circolatorio meccanico (LVAD)

Mechanical circulatory support in patients of advanced age

Thorsten Drews, Alexander Stepanenko, Michael Dandel, Semih Buz, Hans Brendan Lehmkuhl, and Roland Hetzer

Conclusions: althougt both types of device can be used for extended periods of time, non-pulsatile system have a significantly higher survival rate in elderly patients. They allow elderly patients additional years of life in their familiar enviroment.

- Germania: in 18 anni (1991-2009) impiantati 174 pazienti
- 64 pazienti: I generazione -110 pazienti: II e III generazione
- Età media: 60 anni
- Controlli: 6 mesi, 1 anno, 2 anni
- Alcuni: avviati a trapianto; altri: ancora portatori del device; altri (rari): rimosso con recupero della funzione contrattile
- II e III generazione (più recenti):
  1. Flusso non pulsatile
  2. < anticoagulazione
  3. Più problemi tecnici
  4. > sopravvivenza (soprattutto nell'anziano)

European Journal of Heart Failure (2010) **12,** 990-994

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: contropulsazione aortica extra-aortica

Chronic extra-aortic balloon counterpulsation: first-in-human pilot study in end-stage heart failure

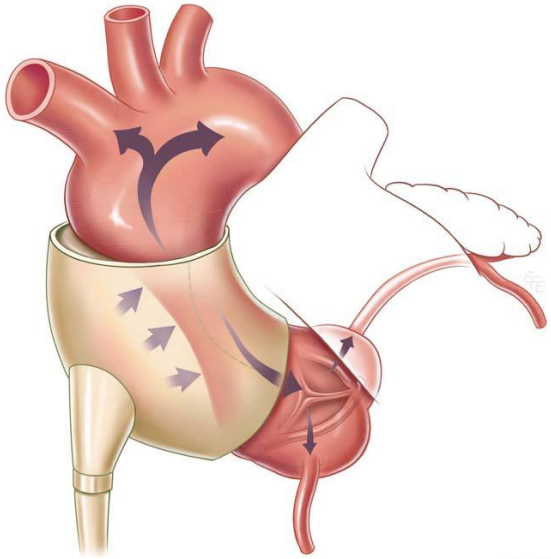
Christopher S. Hayward, MD, FRACP, William S. Peters, MD, Alan F. ;erry, FRANZCA, FRCA, Peter N. Ruygrok, MD, FRACP, Paul Jansz, FRACS, PhD, Gerry O'Driscoll, PhD, FRACP, Robert I. Larbalestier, FRACS, Julian A. smith, FRACS, Betty Ho, FRACP, Malcolm E. Legget, MD, FRACP, and Paget Milsom, FRACS

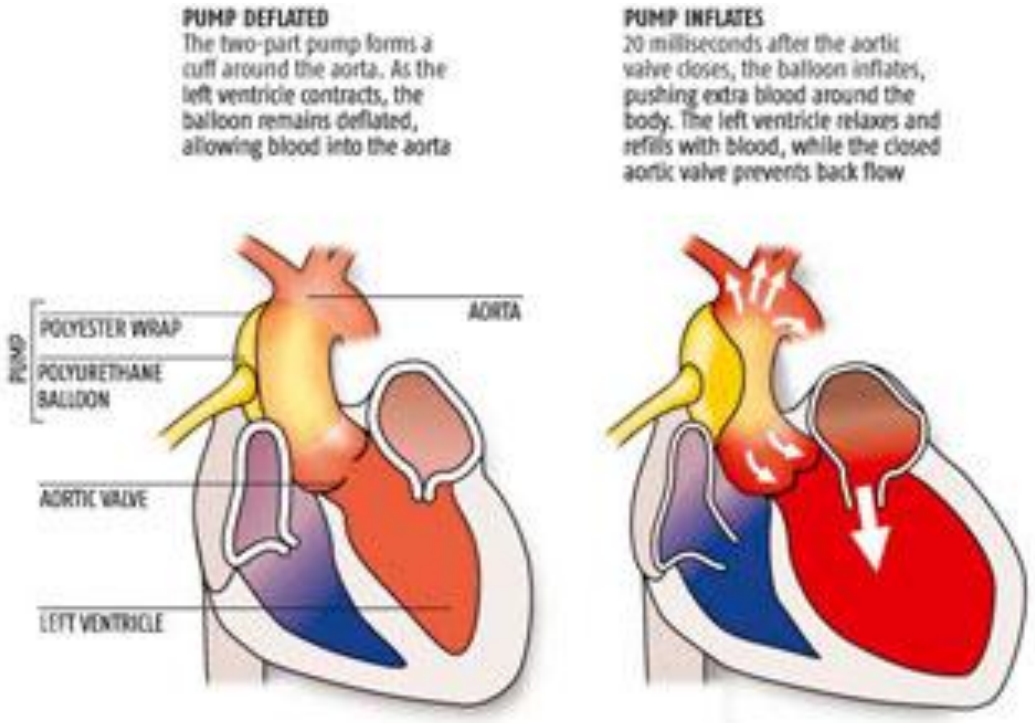
- Primo impianto di contropulsatore aortico extra-aortico (non a contatto col sangue) – Posizionato sull'aorta ascendente – Toracotomia mediana – ECG: sensori sulla parete miocardica
- Pazienti: in attesa di trapianto o non eligibili
- Controlli: prima, a 3 e 6 mesi dal'impianto
- Risultati:
  1. Aumenta la gittata sistolica
  2. Aumenta la perfusione miocardica
  3. Migliora la classe funzionale NYHA – Periodi di inattivazione
  4. Le infezioni sono la complicanza più frequente (anche peggioramento insufficienza mitralica)
  5. Può favorire il rimodellamento inverso

(the Journal of Heart and Lung Transplantation 2010; 29: 1427-32)

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: contropulsazione aortica (extra-aortica)





Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: contropulsazione aortica esterna

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: trapianto di cellule staminali

Direct Myocardial Implantation of Human Fetal Stem Cells in Heart Failure Patients: Long-term Results

Federico Benetti, MD, Ernesto Penaherrera, M.D,, Tèodoro Maldonado, M. D., Yan Duarte Vera, M.D., Valvanur Subramanìan, M.D., Luis Geffner, M.Dr.

- Precedenti studi: le stemm-cells **autologhe** possono 1) rigenerare i cardiomiociti 2) stimolare la neoangiogenesi 3) migliorare la fx contrattile del VS 4) migliorare i sintomi
- Studio prospettico: impianto diretto **HFDST** nel miocardio, tramite intervento toracotomico. 10 pazienti
- HFDST: da aborti spontanei o programmati (donatrici non pagate)
- Valutazione funzionale e clinica (NYHA-6MWT-ecocardiogramma) prima, dopo e a 40 mesi dall'impianto
- Risultati (a 40 mesi):
  1. Aumento EF
  2. Riduzione classe NYHA

[The Heart Surgery Forum #2009-1130 13(1)]

Stadio D

5) Scompenso cardiaco terminale: trapianto di cellule staminali

The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heART failure: the STAR-heart study

Bodo-Eckehard Strauer, Muhammad Yousef, and Christiana M. Schannwell

---

- 191 pazienti con scompenso cardiaco a genesi ischemica (pregresso IMA) – 2003-2005
- Controlli: pazienti che rifiutavano l'impianto ma accettavano di partecipre allo studio
- Controlli (ECG-ECG Holter- spirometria-coronarografia-ecocardiogramma) a 3-12-60 mesi
- BMC: CD34+ ottenute dalla cresta iliaca. Infusione frazionata tramite catetere della PTCA (NB: si crea una lieve ischemia miocardica che, tuttavia, guida la migrazione delle cellule)
- Risultati:
  1. Miglioramento funzione contrattile
  2. Rimodellamento inverso (preserva la funzione contrattile nel tempo)
  3. Miglioramento dei sintomi
  4. Riduzione della mortalità

European Journal of Heart Failure (2010) **12,** 721-729**.**

Stadio C

Conclusioni - 1

1. NYHA III-IV sintomatici nonostante terapia ottimizzata
2. EF ≤ 35%
3. Ritmo sinusale
   - Aggiungere anti-aldosteronici
   - Aggiungere digossina
   - (Aggiungere H/ISDN)
4. Sopravvivenza > 1 anno in buone condizioni
   - ICD (prevenzione primaria/secondaria della morte cardiaca improvvisa)
5. QRS≥120 msec
   - CRT

Stadio C-D

Conclusioni - 2

- Scompenso cardiaco acuto
  1. NIV

- Scompenso cardiaco terminale
  1. Ultrafiltrazione/dialisi peritoneale
  2. Trapianto cardiaco