

REVIEW

Analisi costo-beneficio della stimolazione biventricolare

Antonio Curnis, Luca Bontempi, Marco
Racheli, Tania Bordonali, Giosuè
Mascioli, Livio Dei Cas

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:185-189

Divisione e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili, Brescia

Insufficienza cardiaca: l'epidemia del nuovo millennio

Negli ultimi decenni, l'allungamento della durata media della vita e il miglioramento della cura delle principali malattie cardiovascolari, come l'ipertensione arteriosa, l'infarto miocardico acuto e le valvulopatie, hanno portato a un progressivo aumento dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca quale conseguenza evolutiva finale e comune delle sopracitate patologie. Tale condizione, dai dati emersi da studi epidemiologici e clinici, si va imponendo come una delle maggiori cause di mortalità e morbilità della popolazione adulta, al punto da essere considerata una vera e propria epidemia.¹

A oggi, circa 22,5 milioni di persone sono affette da insufficienza cardiaca, con un'incidenza annua di circa 2 milioni; nell'arco di 30 anni, a causa dell'invecchiamento della popolazione è previsto un raddoppio sia dell'incidenza sia della prevalenza.^{2,3}

Negli Stati Uniti, lo scompenso cardiaco ha un'incidenza di circa 400.000 nuovi casi all'anno, con un totale di circa 5 milioni di persone affette e oltre 900.000 pazienti all'anno ospedalizzati. Nei Paesi occidentali, considerati globalmente, il numero di pazienti affetti da insufficienza cardiaca supera i 16 milioni.^{5,7} L'insufficienza cardiaca è una sindrome di complessa patogenesi e andamento cronico con frequenti riacutizzazioni.

Lo stadio avanzato della patologia è spesso caratterizzato da una progressiva refrattarietà alla terapia. L'andamento clinico è pertanto segnato da peggioramento progressivo con riacutizzazioni della patologia caratterizzate da sempre più frequenti accessi in ospedale e da una prolungata degenza. La prevalenza dell'insufficienza cardiaca è strettamente dipendente dall'età. Nello studio Framingham, essa raddoppia per ogni decade di età, andando dallo 0,05-0,08% nei soggetti di età <60 anni al 2% circa in quelli di 60-69 anni, fino al 6-8% nei soggetti di età >80 anni.^{5,6} Un altro studio (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), condotto negli Stati Uniti, ha confermato una prevalenza dello 0,5-2% nei soggetti di età <65 anni e del 3,4-4,5% nelle età superiori.⁷

L'andamento dell'insufficienza cardiaca in Europa si è dimostrato sovrapponibile a quello americano in diversi studi.^{7,8}

Accanto alle due problematiche elevata incidenza e mortalità dell'insufficienza cardiaca se ne affianca una terza: la morbilità. Proprio a questo aspetto della patologia, vista la sua rilevanza in termini quantitativi, è imputabile gran parte dei costi gestionali dell'insufficienza cardiaca: la significativa morbilità, infatti, si traduce in un numero elevato di accessi ospedalieri con una degenza prolungata.

Negli Stati Uniti, l'insufficienza cardiaca è stata la diagnosi di dimissione ospedaliera più frequente nei pazienti di età >65 anni. Questi valori sono quasi il doppio di quelli ottenuti nel 1983 (464.000 ospedalizzazioni) e più di cinque volte di quelli del 1970. Essa era presente, come diagnosi, in quasi 2.500.000 dimissioni ed era quella principale in 875.000 ospedalizzazioni.⁴ L'incidenza di ospedalizzazioni è così passata da meno di 100 pazienti su 100.000 soggetti nel 1970 a 200/100.000 nel 1983, 260/100.000 nel 1988 e 340/100.000 nel 1993.^{13,14}

Anche la riammissione in ospedale, dopo la prima ospedalizzazione, per l'elevata incidenza di recidive, è significativa. Nei 6 mesi successivi alla dimissione, vengono nuovamente ricoverati per recidiva di scompenso, circa il 15% dei pazienti,¹⁵ con percentuali ancora maggiori (30-45%) nei pazienti anziani.^{16,17}

Per quanto riguarda l'Italia, dai risultati ottenuti da un'analisi eseguita su 359 ospedali è emerso che circa 190.000 pazienti all'anno sono valutati ambulatorialmente per insufficienza cardiaca, con circa 65.000 ricoveri ospedalieri in reparto specialistico cardiologico e un totale di 777.000 giorni di occupazione di un posto di degenza cardiologica all'anno.¹⁸

Dai dati nazionali del Ministero della Sanità per il 1995 relativi all'analisi di 7.380.926 schede di dimissione ospedaliera, risulta che, tra le malattie cardiovascolari, l'insufficienza cardiaca occupa il secondo posto, dopo l'ipertensione arteriosa, come causa di ricovero (89.843 casi per l'ipertensione arteriosa e 86.235 per l'insufficienza cardiaca e shock). Al DRG "insufficienza cardiaca" erano ascrivibili 975.335 giornate di degenza, con una durata media di 11,3 giorni a paziente.¹⁹ Dallo studio EARISA, in cui sono state analizzate le dimissioni dei pazienti dal 12 al 23 febbraio 1996 dell'81% delle Unità Cardiologiche nazionali, è emerso che l'insufficienza cardiaca è causa del 18% dei ricoveri in reparti cardiologici, in genere con le caratteristiche di ricoveri urgenti (79% dei casi), e di pazienti in III-IV classe NYHA (81%

dei pazienti ricoverati).²⁰ A sottolineare ulteriormente la maggiore gravità e urgenza dei pazienti ricoverati nei reparti cardiologici è il fatto che il 40% di questi ricoveri si verifica in UTIC, con una degenza media in terapia intensiva di 4,1 giorni.²⁰

Aspetto economico

Questi dati rendono conto dell'enorme rilevanza dell'insufficienza cardiaca, oltre che come problema sanitario, anche come problema economico. Negli USA, il costo annuale di un paziente con insufficienza cardiaca di grado moderato-grave è di circa 21.000-23.000 dollari,^{4,13} con valori ancora più elevati nei pazienti in classe IV NYHA o con associata insufficienza renale o diabete. La spesa complessiva per il trattamento dell'insufficienza cardiaca si avvicina a 40 miliardi di dollari, una cifra superiore a quella necessaria per il trattamento dell'infarto miocardico acuto o per la cura di tutti i tipi di tumore maligno.⁴ Simili dati si hanno anche nelle altre nazioni. Nel Regno Unito, la spesa per il trattamento dell'insufficienza cardiaca è di circa 360 milioni di sterline, pari all'1,2% della spesa sanitaria nazionale.¹¹

La spesa per il trattamento dell'insufficienza cardiaca è legata essenzialmente a tre componenti:^{9,12} cure di mantenimento, cure per gli episodi di peggioramento dello scompenso cardiaco, procedure sostitutive (trapianto, cuore artificiale). Tra questi, le ospedalizzazioni sono la causa di spesa più importante dell'insufficienza cardiaca, comprendendo fino al 60-70% delle spese totali nella maggior parte degli studi.^{9,10,11,12}

Nello scompenso cardiaco in fase avanzata, i vantaggi sia di tipo clinico sia di tipo economico ottenuti da una terapia ottimizzata (ACE-inibitori, β -bloccanti e diuretici, in particolare), che si riflettono in un miglioramento dell'andamento della patologia e di una riduzione conseguente delle ospedalizzazioni, vengono perduti per l'instaurarsi di refrattarietà alla terapia stessa.

Dai dati del Ministero della Salute relativi alle schede di dimissione ospedaliera del 2000, lo scompenso cardiaco assorbe circa 1 miliardo di euro per l'assistenza ospedaliera, ambulatoriale e domiciliare.²¹ L'MDC 5 (malattie e disturbi dell'apparato circolatorio) è la più frequente sia come numero di dimissioni (13,7% del totale) sia come giornate di degenza (14,6% del totale). Il DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) rispetto alla Categoria Diagnostica Maggiore, la MDC 5, è il più fre-

quente e rappresenta il 13,5% del totale dei ricoveri della MDC 5, mentre rispetto alle dimensioni totali incide per l'1,8%, con una degenza media di 9,6 giorni che rappresentano il 2,5% del totale delle giornate.²²

Il pacing biventricolare

Nonostante il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco sia in continuo miglioramento, la prognosi rimane estremamente grave. La stimolazione biventricolare attraverso il ripristino della sincronia atrio-ventricolare, interventricolare e intraventricolare ha assunto un rilevante ruolo nel trattamento dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave refrattari alla terapia medica ottimizzata.

L'efficacia clinica e la sicurezza della stimolazione biventricolare sono supportate da numerosi trial controllati e studi osservazionali. Oltre 5000 sono i pazienti a oggi arruolati in tali trial controllati (PATH-CHF, MUSTIC, MIRACLE, COMPANION, CARE-HF): a un miglioramento del decorso clinico, della qualità di vita e della tolleranza all'esercizio a un aumento dell'intervallo libero da malattia (inteso come tempo libero da episodi di insufficienza cardiaca acuta) si associa anche un'importante riduzione delle ospedalizzazioni e del numero di giorni di degenza per insufficienza cardiaca. Da alcuni studi osservazionali, infatti, emerge che la riduzione del numero di ricoveri e giorni di degenza porta a un abbattimento dei costi gestionali del paziente, con un rapporto costo-efficacia favorevole al punto che già nel primo anno viene ammortizzato il costo del dispositivo impiantato al paziente. In particolare, nella resincronizzazione cardiaca tale rapporto è di particolare interesse in relazione al costo del dispositivo e al numero di pazienti che potrebbero usufruire di tale terapia.

Questo aspetto assume oggi, come non mai, un peso rilevante in quanto, benché il criterio principale a cui ispirare le scelte in campo sanitario rimanga l'efficacia, la scarsità delle risorse sta ponendo sempre più in primo piano la necessità di valutare tali scelte anche rispetto alla loro razionalità economica.

Alcuni trial randomizzati, seppur non disegnati e finalizzati a un'analisi economica della terapia, hanno evidenziato una riduzione del numero di ricoveri e di giorni di ospedalizzazione nei pazienti arruolati e sottoposti

a CRT. Da un'analisi specifica dei dati dello studio MIRACLE, ogni 100 pazienti sottoposti a CRT vengono risparmiati 8 ricoveri pari a 107 giorni di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.²³ Nell'INSYNC-ICD ogni 100 impianti di dispositivo si sono risparmiati 11 ricoveri, pari a 127 giornate di degenza.²⁴ Per entrambi questi studi, ogni 100 pazienti trattati si risparmiano 8 ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa, per un totale di 159 e 167 giornate di degenza.

Nella metanalisi di Bradley condotta su 3 studi che hanno coinvolto 745 pazienti, il pacing biventricolare ha ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 29%.²⁵

L'aumento del costo della stimolazione biventricolare per anno di vita salvata (QUALY) è simile a quello di altre terapie per lo scompenso cardiaco, sebbene tale situazione cambi qualora vi siano associate comorbidità importanti e una scarsa aspettativa di vita.²⁶

Nel CARE-HF, studio multicentrico, randomizzato, prospettico di recente pubblicazione, oltre a una riduzione della mortalità del 37% per ogni causa e/o ospedalizzazione cardiovascolare inattesa (endpoint primario) è stato confermato che la stimolazione biventricolare, in pazienti selezionati, determina una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e miglioramento dei sintomi e della qualità di vita.²⁶

L'impatto economico della CRT, a livello europeo, è stato analizzato da 3 studi, disegnati per quantificare le risorse assorbite nel trattamento dello scompenso cardiaco dalla sola terapia medica convenzionale e dall'associazione della stimolazione biventricolare.

In generale, la terapia di resincronizzazione riduce il numero di ricoveri per scompenso cardiaco di almeno l'80% e le giornate di degenza almeno il 60%; ciò significa che il paziente viene ricoverato meno e la durata del ricovero è inferiore; la CRT inoltre permette l'ottimizzazione della terapia farmacologica, in particolare dei β -bloccanti e determina una riduzione dei costi gestionali. Tali conclusioni sono emerse da studi di tipo osservazionale sia prospettici sia retrospettivi.

Nello studio osservazionale condotto presso il Karolinska Hospital di Stoccolma da Braunschweig et al. su un gruppo di 16 pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-grave sottoposti a terapia di resincronizzazione, accanto a un significativo miglioramen-

to della classe NYHA, del test del cammino dei sei minuti e del punteggio del test di qualità di vita, si è ottenuta una significativa riduzione del numero e della durata dei ricoveri per tutte le cause e per scompenso cardiaco confrontando i 12 mesi precedenti rispetto ai 12 mesi successivi all'impianto. Durante il follow-up (range 120-365 giorni) si sono registrati una media di 0,5 ricoveri per paziente con una degenza di 5,6 giorni per tutte le cause e 0,44 ricoveri con una degenza di 5,6 giorni per scompenso cardiaco rispetto a 2,6 ricoveri con degenza media di 6 giorni e 1,9 ricoveri con degenza media di 5,9 giorni rispettivamente nei 12 mesi precedenti l'impianto del dispositivo. In particolare, il costo gestionale totale medio, incluso l'impianto del dispositivo, è passato da 9301 euro a 8019 euro.²⁷ Tali risultati sono stati confermati nello studio BRESCIA, studio osservazionale non controllato con raccolta retrospettiva per l'anno precedente e prospettica l'anno successivo all'impianto di 30 pazienti. Al termine del follow-up in questi pazienti si è verificata una riduzione del numero di episodi di scompenso cardiaco acuto (-82%) con un aumento dell'intervallo libero dalla malattia e una conseguente riduzione del numero di ricoveri totali e in particolare in Cardiologia (1,83 per paziente vs 0,3: -84%) e Unità Coronarica (0,97 per paziente vs 0,13: -86%). Anche il tempo di degenza si è ridotto in maniera significativa da 42 a 2,83 giornate. In termini economici, si è passati da costo totale per paziente di 12.784 euro nell'anno precedente a 9663 euro nell'anno successivo includendo il costo del dispositivo. Già nel primo anno si è quindi verificato l'ammortamento del costo del dispositivo, con un risparmio di circa 3000 euro.²⁸

Un terzo studio osservazionale non controllato, condotto in Irlanda del Nord da Dixon et al., ha messo in luce dati ancora più incoraggianti sulla CRT: nel gruppo di 27 pazienti sottoposti a resincronizzazione si è passati da un numero medio di ricoveri/paziente di 1,5 nell'anno precedente a 0,07 nell'anno successivo, con una riduzione del 95%. Anche il numero medio di giornate di degenza si è ridotto da 17,9 a 5,2 per tutte le cause e da 17,5 a 0,33 per scompenso cardiaco. Il costo medio totale è passato da 10.519 euro a 8791 euro post-impianto, dispositivo incluso. Il risparmio per l'intero gruppo di pazienti è stato quantificato in 200.000 euro circa.²⁹ In un'analisi presentata all'ANMCO nel 2004,

condotta con raccolta retrospettiva dei dati di 98 pazienti osservati per i 12 mesi precedenti e 12 mesi successivi l'impianto di pacemaker biventricolare, il costo medio per paziente escluso l'impianto è passato da 6824 euro pre-impianto a 2251 post-impianto; includendo il costo del dispositivo, si è passati a 9318 euro nell'anno successivo.³⁰

Discussione

In base a quanto esposto, la CRT è una terapia per lo scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica convenzionale ottimizzata e si presenta come valida alternativa al trapianto cardiaco che, per la scarsità dei donatori, i limiti di età e la presenza di comorbidità, non è una terapia fruibile da tutti i pazienti.

Tutti gli studi a oggi condotti hanno evidenziato una persistenza a lungo termine dei benefici clinici ed emodinamici. Oltre ai benefici clinici, è necessario valutare anche l'impatto economico della terapia in riferimento a una patologia come lo scompenso cardiaco che si presenta in costante ascesa in termini di incidenza, prevalenza e morbilità. La valutazione deve essere quindi eseguita al fine di quantificare come la stimolazione biventricolare influenzi le principali fonti di spesa nella gestione dello scompenso cardiaco, nonché le ospedalizzazioni, l'intervallo libero dalla malattia, il consumo di farmaci, le visite ambulatoriali e i costi ospedalieri stessi.

La riduzione dei ricoveri determinata dalla terapia e confermata in diversi studi determina come conseguenza principale un abbattimento dei costi gestionali dell'insufficienza cardiaca da un lato e, dall'altro, una liberazione di risorse economiche impiegabili in campo sanitario. Accanto a questi dati incoraggianti esiste ancora una quota di pazienti che non risponde alla terapia in una percentuale che oscilla tra il 15% e il 30%.³¹ La ragione di tale variazione è probabilmente dovuta a molteplici situazioni, alcune note e altre motivo di ricerca, ad esempio un'inappropriata selezione dei pazienti, un inappropriato posizionamento del catetere, una non corretta programmazione del dispositivo, il malfunzionamento del pacemaker stesso, un trattamento farmacologico non ottimizzato, ecc. La nostra attenzione nel porre l'indicazione a una terapia di resincronizzazione dovrà quindi essere mirata, attraverso la ricerca

di parametri predittivi, come ad esempio l'utilizzo di parametri ecocardiografici, emodinamici e clinici, idonei a identificare la presenza di una significativa desincronia meccanica intra-/interventricolare, riservando tale procedura ai soli pazienti responsivi, rendendo la terapia ancor più costo-efficace.

Bibliografia

1. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19(suppl L): L2-L8.
2. New Medicine Reports 1997.
3. *Heart and Stroke Statistical Update*. AHA, 1999.
4. O'Connell JB, Bristow MR. Economic Impact of heart failure in United States: time of different approach. *J Heart Lung Transpl* 1993;13(suppl):S107-S112.
5. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB. Survival after onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115.
6. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl A):6A-13A.
7. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-306.
8. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
9. Cleland JGF. Health economic consequences of the pharmacological treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(suppl P):P23-P39.
10. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Costo-beneficio del paziente con scompenso cardiaco cronico. *Cardiologia* 1997;42(suppl 3):525-538.
11. McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19(suppl P):P9-P16.
12. Mark DB. Economics of treating heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80(8B):33H-38H.
13. Shah NB, Massie BM. Epidemiology of heart failure: evolving trends. In: GJ Balady, IL Pina (eds). *Exercise and heart failure*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1997:3-17.
14. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States. 1973-1986: evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150:769-773.
15. Krumholz HM, Parent EM, Tu N. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
16. Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:595-601.
17. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-1295.
18. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. *Eur Heart J* 1997;18:1457-1464.
19. Opasich C, Tavazzi L. Riflessioni sul problema organizzativo dell'assistenza al paziente con scompenso cardiaco cronico. *G Ital Cardiol* 1988;28:913-919.
20. EARISA: Studio sull'Epidemiologia e l'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmie. *G Ital Cardiol* 1997;27(suppl 2).
21. Schweiger C, Maggioni AP. Scompenso cardiaco ancora in attesa di strategie. *Sole 24 ore Sanità*. 20-26 novembre 2001.
22. Ministero della Salute. Rapporto sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO) 2000. www.ministerodellasalute.it
23. Abraham WT, Young JB, Leon A. Medtronic InSync ICD Cardiac Resynchronization System (Draft Sponsor presentation). US Food and Drug Administration Web Site: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3843b2.htm> (consultato il 3 giugno 2004).
24. Summary of Safety and Effectiveness (InSync ICD model 7272). US Food and Drug Administration Web Site <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010031b.pdf> (consultato nel giugno 2004).
25. Bradley DJ, Bradrey EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization therapy and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
26. Nichol G, Kaul P, Hustzi E, Bridges JFP. Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Ann Intern Med* 2004;141:343-351.
27. Reduction of Hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000;2:399-406.
28. Curnis A, Caprari F, Mascioli G, et al. Valutazione economica della resincronizzazione cardiaca nei pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-avanzato. Risultati dello studio BRE-SCIA. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles* 2003;5(1):11-22.
29. Dixon LJ, Murtagh JG, Richardson SG, Chew EW. Reduction in hospitalization rates following cardiac resynchronization therapy in cardiac failure: experience from a single centre. *Europace* 2004;6:586-589.
30. Bocchiardo M, Martelli E, Achilli A, et al. *Valutazione economica della terapia di resincronizzazione cardiaca: un'analisi su 98 pazienti in Italia*. Atti Congresso Nazionale AMCO 2004.
31. Abraham WT, et al. MIRACLE trial. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.

Indirizzo per la corrispondenza

Antonio Curnis
Divisione di Cardiologia
Spedali Civili
Brescia
E-mail: antonio.curnis@libero.it