

• Scompenso cardiaco congestizio (CHF)

La prima parte della lezione si basa essenzialmente sulle linee guida ESC 2016 per lo scompenso cardiaco. Il prof consiglia di studiare queste ai fini della preparazione all'esame. Si sofferma su dei punti a cui tiene particolarmente, evidenziati nel file riportato nella cartella slide. La seconda parte è stata tenuta dal dottor Vito Calabrese e tratta dei device per la resincronizzazione elettrica

Definizione

Lo scompenso cardiaco congestizio ha una definizione prettamente clinica. E' una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (come dispnea, astenia, affaticamento, gonfiore alle caviglie), che può essere accompagnata da segni caratteristici (ad esempio aumento della pressione jugulare, rantoli polmonari, edema periferico), ed è causata da alterazioni strutturali e/o funzionali cardiache, da cui deriva una ridotta gittata cardiaca (Cardiac output CO) e/o una elevazioni delle pressioni intracardiache a riposo o sotto stress.

Questa definizione, all'apparenza semplice, è in realtà particolarmente ricca di concetti, poiché ci sono 3 elementi caratterizzanti imprescindibili:

1. Base clinica con una costellazione di segni e sintomi caratteristici
2. Necessità di definire una causa cardiaca precisa che determini la manifestazione clinica. È bene specificarlo perché lo stesso quadro clinico può prestarsi a delle interpretazioni diagnostiche alternative: ad esempio una grave ipossimemia in una insufficienza respiratoria può mimare molto i sintomi di CHF, così come una sindrome nefrosica.
3. Esclusione di un'altra patologia o quadro clinico concomitante che abbia un ruolo esclusivo alla determinazione dei sintomi. Bisogna però ammettere le cause concomitanti secondarie che possono avere un ruolo nella determinazione dell'insulto al cuore e che possono determinare infine lo scompenso cardiaco conclamato.

La nuova definizione ha introdotto una nuova classificazione in base alla frazione di eiezione (EF): mentre classicamente si parlava solo di scompenso cardiaco con EF conservata (CHF diastolico) e scompenso cardiaco con EF ridotta (CHF sistolico), nella nuova classificazione è stata aggiunta ai due uno scompenso cardiaco intermedio con EF tra il 40 e 49% (non si sa se questa forma verrà confermata dalle future linee guida, è di dubbia utilità).

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Il prof ha voluto precisare il significato di Congestive: solitamente è presente una chiara espressione di congestione del terzo spazio, quindi di aumento di volume periferico e polmonare ed edemi, ma non è detto che ci sia: questo aspetto è tipico della forma acuta (che ci dobbiamo studiare dalle linee guida). A volte i sintomi anterogradi da bassa gittata (affaticamento, cianosi, astenia) dominano sui sintomi retrogradi da ostacolato ritorno venoso (edema e congestione polmonare), dunque può non essere presente un chiaro quadro congestizio.

Eziologia

DISEASED MYOCARDIUM		
Ischaemic heart disease	Myocardial scar	
	Myocardial stunning/hibernation	
	Epicardial coronary artery disease	
	Abnormal coronary microcirculation	
	Endothelial dysfunction	
Toxic damage	Recreational substance abuse	Alcohol, cocaine, amphetamine, anabolic steroids.
	Heavy metals	Copper, iron, lead, cobalt.
	Medications	Cytostatic drugs (e.g. anthracyclines), immunomodulating drugs (e.g. interferons monoclonal antibodies such as trastuzumab, cetuximab), antidepressant drugs, antiarrhythmics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anaesthetics.
	Radiation	
Immune-mediated and inflammatory damage	Related to infection	Bacteria, spirochaetes, fungi, protozoa, parasites (Chagas disease), rickettsiae, viruses (HIV/AIDS).
	Not related to infection	Lymphocytic/giant cell myocarditis, autoimmune diseases (e.g. Graves' disease, rheumatoid arthritis, connective tissue disorders, mainly systemic lupus erythematosus), hypersensitivity and eosinophilic myocarditis (Churg-Strauss).
Infiltration	Related to malignancy	Direct infiltrations and metastases.
	Not related to malignancy	Amyloidosis, sarcoidosis, haemochromatosis (Iron), glycogen storage diseases (e.g. Pompe disease), lysosomal storage diseases (e.g. Fabry disease).
Metabolic derangements	Hormonal	Thyroid diseases, parathyroid diseases, acromegaly, GH deficiency, hypercortisolaemia, Conn's disease, Addison disease, diabetes, metabolic syndrome, pheochromocytoma, pathologies related to pregnancy and peripartum.
	Nutritional	Deficiencies in thiamine, L-carnitine, selenium, iron, phosphates, calcium, complex malnutrition (e.g. malignancy, AIDS, anorexia nervosa), obesity.
Genetic abnormalities	Diverse forms	HCM, DCM, LV non-compaction, ARVC, restrictive cardiomyopathy (for details see respective expert documents), muscular dystrophies and laminopathies.
ABNORMAL LOADING CONDITIONS		
Hypertension		
Valve and myocardium structural defects	Acquired	Mitral, aortic, tricuspid and pulmonary valve diseases.
	Congenital	Atrial and ventricular septum defects and others (for details see a respective expert document).
Pericardial and endomyocardial pathologies	Pericardial	Constrictive pericarditis Pericardial effusion
	Endomyocardial	HES, EMF, endocardial fibroelastosis.
High output states		Severe anaemia, sepsis, thyrotoxicosis, Paget's disease, arteriovenous fistula, pregnancy.
Volume overload		Renal failure, iatrogenic fluid overload.
ARRHYTHMIAS		
Tachyarrhythmias		Atrial, ventricular arrhythmias.
Bradyarrhythmias		Sinus node dysfunctions, conduction disorders.

ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM = dilated cardiomyopathy; EMF = endomyocardial fibrosis; GH = growth hormone; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HES = hypereosinophilic syndrome; HIV/AIDS = human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome; LV = left ventricular.

Vi sono in generale 3 gruppi di patologie:

- il primo comprende le malattie che provocano un **danno miocardico**, con la causa ischemica come prima assoluta per frequenza, seguita da quella tossica (ricordarsi i numerosi farmaci antiblastici, come antracicline, rituximab, mitoxantrone, immunosoppressori, ecc), autoimmune/infiammatoria, infiltrativa neoplastica e non neoplastica (sempre più frequente l'amiloidosi isolata al cuore, con il caratteristico aspetto granuleggiante del miocardio durante

l'ecocardio, abbastanza frequente l'emocromatosi, meno comuni la sarcoidosi e le patologie da accumulo lisosomiale), poi le alterazioni metaboliche (tiroidee e surrenaliche soprattutto) e i deficit nutrizionali (sono condizioni frequenti e con una clinica estremamente varia, che dipendono da quale elemento viene a mancare e da situazioni di fondo che le generano, come malnutrizione, malassorbimento, assunzione di farmaci, ecc; i diuretici dell'ansa fanno perdere tiamina, fondamentale per i processi metabolici del muscolo, quindi una terapia cronica per scompenso cardiaco con i diuretici può determinare paradossalmente un peggioramento dello stesso). Infine vanno considerate le varie forme genetiche.

- Il secondo gruppo include le condizioni da **alterato carico**. Bisogna ricordare però che un sovraccarico pressorio o volumetrico si ripercuotono sempre sul miocardio, che tende prima a ipertrofizzarsi e/o dilatarsi, per cui il limite tra queste condizioni e quelle da alterazione del miocardio tende a sfumarsi nel tempo. Tra queste ci sono: valvulopatie, patologie del pericardio, le rare patologie dell'endocardio (endocardio fibroso), condizioni di alta gittata (ipertiroidismo, anemia, febbre cronica, sepsi, fistole ad alta gittata cardiaca, il beri-beri da deficit di tiamina), condizioni da sovraccarico di volume come l'insufficienza renale.
- Il terzo gruppo comprende **le tachi e le bradi aritmie**. A volte è la stessa aritmia che non assolve a meccanismo compensatorio, ma provoca un esaurimento di pompa e difetto di cinetica, come un motore che lavora a fuori giri per molto tempo.

Prognosi

Esistono diversi markers che predicono la prognosi: la capacità di esercizio e il suo declino in un arco temporale breve sono senza dubbio gli elementi prognostici più significativi.

Clinica

Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
Less typical	Less specific
Nocturnal cough Wheezing Bloated feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea ⁵³	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

I sintomi e i segni sono dettagliatamente riportati in tabella e vanno saputi bene. Il prof si sofferma su alcuni che possono trarre in inganno. Ad esempio le estremità fredde sono una conseguenza dell'incremento del tono adrenergico e dell'ipoperfusione, l'oliguria in assenza di segni di congestione può essere caratteristica, il polso pressorio piccolo su una pressione apparentemente normale è indicativa di scarsa gittata sistolica. Ancora, ci può essere una manifestazione ansiosa importante (soprattutto nei vizi della valvola mitralica) con palpitazioni, l'anoressia (meccanismo di difesa per non far aumentare la richiesta di sangue a livello splancnico e provocare una sorta di furto), la bendopnea (dispnea che si sviluppa piegandosi in avanti, tipica di obesi o pazienti con ascite), la cachessia.

Marker diagnostici

Il peptide natriuretico atriale BNP è un importante marker utile ai fini diagnostici. E' un ormone prodotto dai miociti atriali in risposta allo stretching volumetrico e tra i suoi effetti anti-ipertensivi, aumenta la velocità di filtrazione glomerulare, riduce il riassorbimento di sodio nel tubulo distale e nel

dotto collettore inibisce la secrezione di renina. Solitamente si usa come test diagnostico iniziale, soprattutto in condizioni non di acuzie in cui non è prontamente disponibile una ecocardiografia. Va usato con molta attenzione e nelle linee guida sono sottolineati i passaggi fondamentali.

Innanzitutto va distinto il BNP (peptide natriuretico atriale propriamente detto) dal proBNP: il primo ha un'emivita breve e una clearance anche da parte dell'endopeptidasi endoteliale, il secondo ha emivita più lunga e una clearance prettamente renale. Il primo è più sensibile per lo scompenso cardiaco acuto, il secondo invece è tipicamente alto nello scompenso cronico. Qualora siano elevati insieme entrambi, è presumibile che sia una riacutizzazione di uno scompenso cronico.

Le condizioni in cui questi indici sono meno affidabili sono:

- Se c'è insufficienza renale, il proBNP è alto in maniera direttamente proporzionale alla riduzione della filtrazione glomerulare.
- Il proBNP tende ad aumentare in tutte le condizioni ipercinetiche, per cui basta una comune febbre, o uno stato settico, o una anemia per aumentarlo. Anche una infezione importante come una polmonite può aumentarlo.
- L'età avanzata fa aumentare il proBNP.
- Viceversa se c'è obesità, per meccanismi controversi, il proBNP tende a scendere, quindi il suo valore sottostima la gravità della compromissione miocardica.

In tutte le condizioni in cui viene meno il presupposto fisiopatologico per l'aumento del proBNP, ossia la distensione dei miociti atriali, esso risulta basso, ma il malato può essere comunque seriamente compromesso dal punto di vista cardiologico:

- La pericardite costrittiva
- Le condizioni infiltrative che portano a una miocardiopatia restrittiva, come per l'appunto amiloidosi, sarcoidosi, glicogenosi, emocromatosi, la malattia di Pompe, ecc.

Nell'edema polmonare iperacuto, se si facesse il prelievo sanguigno a massimo un'ora dall'evento, il BNP risulterebbe normale: questo è dovuto al fatto che non si è dato tempo a questo ormone per raggiungere concentrazioni ragguardevoli nel sangue. Qualora il sospetto però sia ragionevole, non bisogna fermarsi al primo prelievo ma eseguirne un altro a distanza di tempo per confermare la diagnosi.

Il BNP e il proBNP dunque devono essere usati con criterio e ricordarsi questi casi particolari

Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco

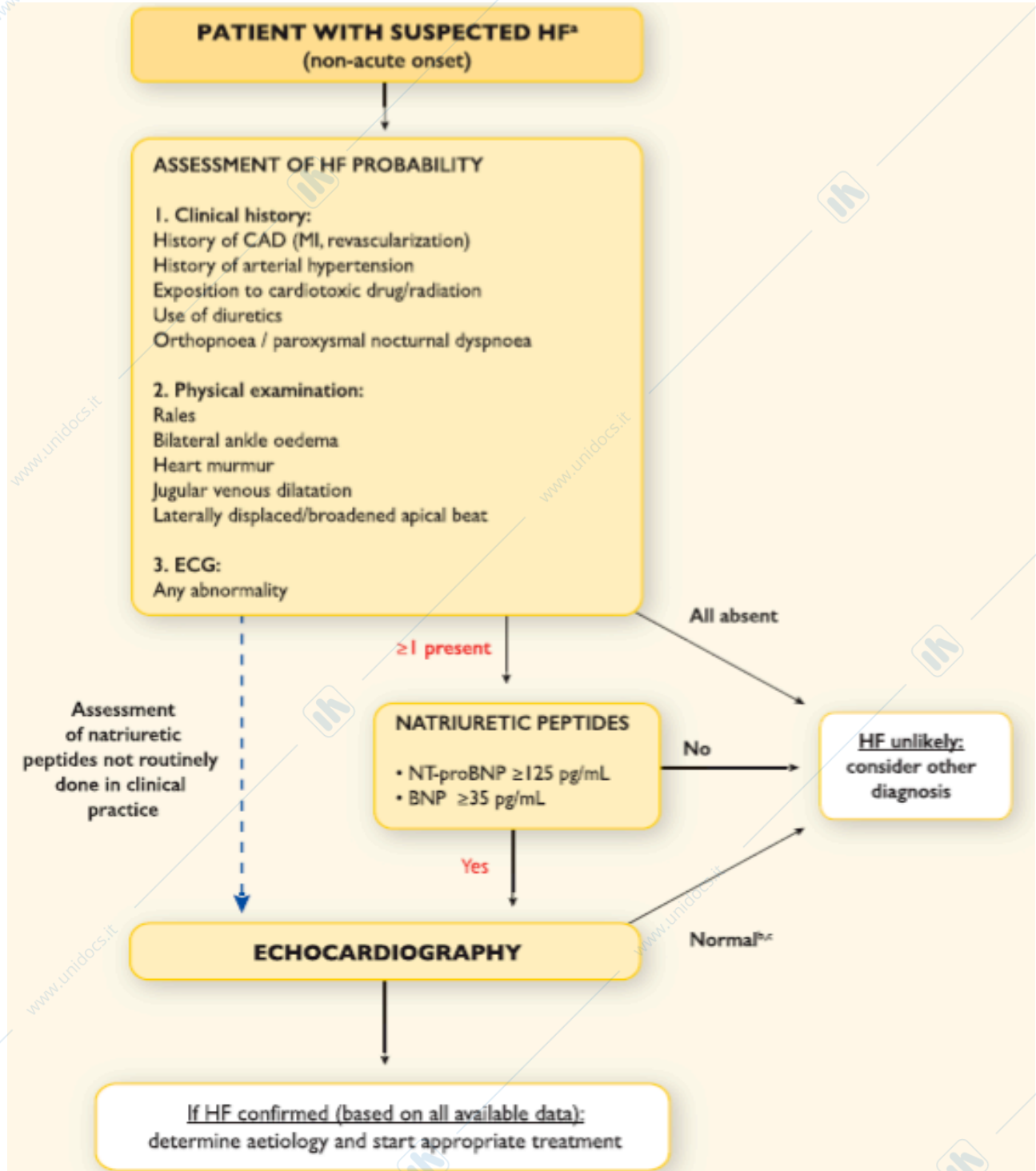
Di fronte a un paziente con sospetto di scompenso cardiaco senza esordio acuto, vi è un preciso iter che bisogna seguire. Innanzitutto va fatta una accurata anamnesi: bisogna cercare eventi cardiovascolari o precedenti o patologie preesistenti che possono aver causato il quadro di scompenso, indagare sintomi, chiedere le terapie in atto, indagare familiarità e altri fattori di rischio. Poi va fatto un attento esame obiettivo per ricercare i segni. Poi va fatto un ECG. Sulla base di questi 3 elementi, si hanno 3 possibilità

1. Anamnesi negativa, EO negativo, ECG nei limiti della norma: non c'è il presupposto di scompenso, fare dunque una attenta diagnosi differenziale tra gli altri quadri clinici.
2. C'è almeno 1 elemento positivo tipico di scompenso tra i 3, bisogna dosare il BNP e il proBNP. Se questi sono normali, è altamente improbabile che lo scompenso ci sia. Se invece i valori sono elevati, è verosimile che ci sia e si fa l'ecocardio.

Bisogna puntualizzare un attimo il discorso su BNP (soglia superiore 35 pg/mL) e proBNP (soglia superiore 125 pg/dL): vi è riferimento solo alla soglia superiore, quindi lo strumento viene utilizzato da linee guida solo come strumento diagnostico positivo (se superiore, è verosimile lo scompenso). Però considerando nella pratica clinica il loro uso, risultano estremamente preziosi quando sono sotto la soglia, vale a dire hanno una grande capacità di escludere lo scompenso (alto valore predittivo negativo), ma minore capacità di confermarlo, per le condizioni viste prima che aumentano questi parametri.

3. Se almeno uno tra anamnesi, EO e ECG sono suggestivi e non si possono fare gli esami BNP e proBNP, si fa direttamente l'ecocardiografia. Questo è l'esame solitamente dirimente per diagnosticare con certezza lo scompenso, per cui nella pratica clinica va comunque sempre fatto per il calcolo di volumi e EF: se l'ecocardio è positiva, la diagnosi è certa. Può essere difficile diagnosticare uno scompenso da pneumopatia restrittiva o nel paziente enfisematoso

con una finestra poco chiara (fare un accesso ecografico sottocostale).



Una volta che lo scompenso cardiaco è stato diagnosticato, si può approfondire il quadro con degli accertamenti volti a risalire a una eziologia certa, qualora non sia emersa dall'iter eseguito. Tra questi ci sono l'ecocardio transesofageo, la RM, l'ecocardio sotto stress, la PET, la SPECT, l'angiografia, la corotTC con score del calcio. Bisogna farsi guidare dal sospetto clinico per chiedere i singoli esami, qualora siano realmente necessari e dirimenti alla diagnosi eziologica. Sulle linee guida sono analizzate singolarmente e sono puntualizzate le indicazioni.

Ruolo del ventricolo destro

Esistono alcuni parametri ecografici che aiutano a orientarsi sul funzionamento del ventricolo destro:

1. Escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico TAPSE. Se l'escursione è modesta,

significa che il ventricolo destro è ipocinetico. La soglia di normalità è >17 mm.

2. Velocità sistolica sul versante anulare tricuspidalico laterale doppler-misurata, con una soglia di $>9,5$ cm/s per la normofunzionalità
3. Si aggiunge la stima indiretta della pressione arteriosa sistolica in arteria polmonare PAPS.

Bisogna valutare con questi 3 strumenti l'interdipendenza ventricolare, quindi sia l'effetto sulle sezioni destre di un danno iniziale sinistro, sia una problema primitivo destro che si ripercuoterà a sinistra: ad esempio, di frequente la PAPS è aumentata e il ventricolo destro è ipocinetico a causa di interstiziopatie polmonari o malattie tromboemboliche. In questi casi di sovraccarico pressorio destro ci possono essere dei reperti particolari a sinistra: il sovraccarico pressorio destro provoca una alterazione alla curva del setto interventricolare che si sposta con la convessità verso sinistra e si realizza una condizione di ostacolato riempimento del VS (cardiopatía ipodiastolica del VS). Se non viene studiato il VD all'ecocardio, questa condizione di diminuito riempimento diastolico del VS può essere scambiato per uno scompenso diastolico e fare una diagnosi ed un trattamento errato. Bisogna sempre pretendere nel referto dell'ecografista lo studio delle sezioni destre perché è fondamentale.

Recommendations for cardiac imaging in patients with suspected or established heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
TTE is recommended for the assessment of myocardial structure and function in subjects with suspected HF in order to establish a diagnosis of either HFrEF, HFmrEF or HFpEF.	I	C	
TTE is recommended to assess LVEF in order to identify patients with HF who would be suitable for evidence-based pharmacological and device (ICD, CRT) treatment recommended for HFrEF.	I	C	
TTE is recommended for the assessment of valve disease, right ventricular function and pulmonary arterial pressure in patients with an already established diagnosis of either HFrEF, HFmrEF or HFpEF in order to identify those suitable for correction of valve disease.	I	C	
TTE is recommended for the assessment of myocardial structure and function in subjects to be exposed to treatment which potentially can damage myocardium (e.g. chemotherapy).	I	C	
Other techniques (including systolic tissue Doppler velocities and deformation indices, i.e. strain and strain rate), should be considered in a TTE protocol in subjects at risk of developing HF in order to identify myocardial dysfunction at the preclinical stage.	IIa	C	
CMR is recommended for the assessment of myocardial structure and function (including right heart) in subjects with poor acoustic window and patients with complex congenital heart diseases (taking account of cautions/contraindications to CMR).	I	C	
CMR with LGE should be considered in patients with dilated cardiomyopathy in order to distinguish between ischaemic and non-ischaemic myocardial damage in case of equivocal clinical and other imaging data (taking account of cautions/contraindications to CMR).	IIa	C	
CMR is recommended for the characterization of myocardial tissue in case of suspected myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis, Chagas disease, Fabry disease non-compaction cardiomyopathy, and haemochromatosis (taking account of cautions/contraindications to CMR).	I	C	
Non-invasive stress imaging (CMR, stress echocardiography, SPECT, PET) may be considered for the assessment of myocardial ischaemia and viability in patients with HF and CAD (considered suitable for coronary revascularization) before the decision on revascularization.	IIb	B	116–118
Invasive coronary angiography is recommended in patients with HF and angina pectoris recalcitrant to pharmacological therapy or symptomatic ventricular arrhythmias or aborted cardiac arrest (who are considered suitable for potential coronary revascularization) in order to establish the diagnosis of CAD and its severity.	I	C	
Invasive coronary angiography should be considered in patients with HF and intermediate to high pre-test probability of CAD and the presence of ischaemia in non-invasive stress tests (who are considered suitable for potential coronary revascularization) in order to establish the diagnosis of CAD and its severity.	IIa	C	
Cardiac CT may be considered in patients with HF and low to intermediate pre-test probability of CAD or those with equivocal non-invasive stress tests in order to rule out coronary artery stenosis.	IIb	C	
Reassessment of myocardial structure and function is recommended using non-invasive imaging: - In patients presenting with worsening HF symptoms (including episodes of AHF) or experiencing any other important cardiovascular event; - In patients with HF who have received evidence-based pharmacotherapy in maximal tolerated doses, before the decision on device implantation (ICD, CRT); - In patients exposed to therapies which may damage the myocardium (e.g. chemotherapy) (serial assessments).	I	C	

AHF = acute heart failure; CAD = coronary artery disease; CMR = cardiac magnetic resonance; CRT = cardiac resynchronization therapy; CT = computed tomography; HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LGE = late gadolinium enhancement; LVEF = left ventricular ejection fraction; PET = positron emission tomography; SPECT = single-photon emission computed tomography; TTE = transthoracic echocardiography.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Coronarografia

Nelle linee guida presenti sopra, sono presenti una serie di indicazioni sui possibili usi delle metodiche diagnostiche e di imaging cardiaco. Il prof si sofferma sull'uso della coronarografia: questa viene raccomandata in classe I nei pazienti con scompenso e angina che non rispondono a terapia farmacologica, o con aritmie ventricolari sintomatiche o se siano andati incontro ad arresto cardiaco, per diagnosticare cardiopatia ischemica e definirne la severità. Con un livello di evidenza IIA viene indicato che l'angiografia coronarica dovrebbe essere considerata nei pazienti con scompenso e con una probabilità da intermedio ad alta di cardiopatia ischemica e presenza di ischemia sotto stress test non invasivi con dipiridamolo (sono pazienti che possono essere sottoposti a rivascolarizzazione coronarica), al fine di definire diagnosi e severità di ischemia cardiaca. Quest'ultima indicazione presenta l'esecuzione di un test da sforzo tra i vari step necessari per la coronarografia, ma nella pratica clinica questa tappa viene saltata: un paziente con scompenso cardiaco, con una alterazione pluridistrettuale della cinetica all'eco, magari con un modesto movimento della troponina, viene subito indirizzato verso la coronarografia senza fare lo stress test. Quindi il suo impiego è leggermente sovradimensionato.

Altre raccomandazioni sono schematizzate in questa tabella.

Biopsia endomiocardica

La biopsia endomiocardica è una procedura che viene fatta, con raccomandazione IIA, in pazienti con scompenso rapidamente progressivo malgrado lo standard di terapia, quando c'è una probabilità di una diagnosi specifica che può essere confermata solo in campioni di miocardio e la terapia specifica è disponibile ed efficace. All'atto pratico, si fa quando, esclusa una cardiopatia ischemica, ci si trova di fronte una patologia infiammatoria o infiltrativa che non si riesce a diagnosticare con metodiche meno invasive (come l'RM per l'emocromatosi, o la biopsia del grasso periombelicale suggestiva per l'amiloidosi), o si ha l'alto sospetto di una miocardite acuta virale trattabile con terapia antivirale. Si deve fare in un centro ad alta specializzazione per questa metodica.

Test genetici

I test genetici vengono chiesti quando si ha il lecito sospetto di una malattia da accumulo come una mucopolisaccaridosi, una glicogenosi, una emocromatosi primitiva, una cardiomiopatia primitiva.

Recommendations for diagnostic tests in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
The following diagnostic tests are recommended/should be considered for initial assessment of a patient with newly diagnosed HF in order to evaluate the patient's suitability for particular therapies, to detect reversible/treatable causes of HF and comorbidities interfering with HF: <ul style="list-style-type: none"> - haemoglobin and WBC - sodium, potassium, urea, creatinine (with estimated GFR) - liver function tests (bilirubin, AST, ALT, GGTP) - glucose, HbA1c - lipid profile - TSH - ferritin, TSAT = TIBC - natriuretic peptides 	I	C	
	IIa	C	
Additional diagnostic tests aiming to identify other HF aetiologies and comorbidities should be considered in individual patients with HF when there is a clinical suspicion of a particular pathology (see Table 3.4 on HF aetiologies).	IIa	C	
A 12-lead ECG is recommended in all patients with HF in order to determine heart rhythm, heart rate, QRS morphology, and QRS duration, and to detect other relevant abnormalities. This information is needed to plan and monitor treatment.	I	C	
Exercise testing in patients with HF: <ul style="list-style-type: none"> - is recommended as a part of the evaluation for heart transplantation and/or mechanical circulatory support (cardiopulmonary exercise testing); - should be considered to optimize prescription of exercise training (preferably cardiopulmonary exercise testing); - should be considered to identify the cause of unexplained dyspnoea (cardiopulmonary exercise testing). - may be considered to detect reversible myocardial ischaemia. 	I	C	119, 120
	IIa	C	
	IIa	C	
	IIb	C	
Chest radiography (X-ray) is recommended in patients with HF to detect/exclude alternative pulmonary or other diseases, which may contribute to dyspnoea. It may also identify pulmonary congestion/oedema and is more useful in patients with suspected HF in the acute setting.	I	C	
Right heart catheterization with a pulmonary artery catheter: <ul style="list-style-type: none"> - is recommended in patients with severe HF being evaluated for heart transplantation or mechanical circulatory support; - should be considered in patients with probable pulmonary hypertension assessed by echocardiography in order to confirm pulmonary hypertension and its reversibility before the correction of valve/structural heart disease; - may be considered in order to adjust therapy in patients with HF who remain severely symptomatic despite initial standard therapies and whose haemodynamic status is unclear. 	I	C	
	IIa	C	
	IIb	C	
EMB should be considered in patients with rapidly progressive HF despite standard therapy when there is a probability of a specific diagnosis which can be confirmed only in myocardial samples and specific therapy is available and effective.	IIa	C	93
Thoracic ultrasound may be considered for the confirmation of pulmonary congestion and pleural effusion in patients with AHF.	IIb	C	121
Ultrasound measurement of inferior vena cava diameter may be considered for the assessment of volume status in patients with HF.	IIb	C	

AHF = acute heart failure; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BNP = B-type natriuretic peptide; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EMB = endomyocardial biopsy; GFR = glomerular filtration rate; GGTP = gamma-glutamyl transpeptidase; HbA1c = glycated haemoglobin; HF = heart failure; HF rEF = heart failure with reduced ejection fraction; QRS = Q, R, and S waves (combination of three of the graphical deflections); TIBC = total iron-binding capacity; TSAT = transferrin saturation; TSH = thyroid-stimulating hormone; WBC = white blood cell.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Misure preventive dello scompenso cardiaco

E' importante considerare che è necessario adottare misure preventive l'insorgenza di scompenso nel paziente che ha delle anomalie cardiache riscontrate all'ecocardiogramma senza manifestazione clinica di malattia, o nel paziente che, senza scompenso cardiaco manifesto, ha fattori di rischio importanti come ipertensione, iperlipidemia, fumo di sigaretta. Bisogna, in sostanza, curare i fattori di rischio: trattare ipertensione e dislipidemia, cessare di fumare e bere, curare diabete e obesità. Tra questi, il prof si sofferma su:

- ACE inibitore, raccomandato in pazienti con disfunzione sistolica del VS asintomatica con e senza storia di infarto, per prevenire o ritardare l'insorgenza di scompenso.
- Beta-bloccante raccomandato in pazienti con disfunzione sistolica del VS asintomatica questa volta con storia di infarto del miocardio, per prevenire o ritardare l'insorgenza di scompenso
- ACE inibitore dovrebbe essere considerato in pazienti con angina stabile, anche se non hanno disfunzione sistolica, per prevenire o ritardare lo scompenso.

Recommendations to prevent or delay the development of overt heart failure or prevent death before the onset of symptoms

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	126, 129, 150, 151
Treatment with statins is recommended in patients with or at high-risk of CAD whether or not they have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	137–140, 152
Counselling and treatment for smoking cessation and alcohol intake reduction is recommended for people who smoke or who consume excess alcohol in order to prevent or delay the onset of HF.	I	C	131–134
Treating other risk factors of HF (e.g. obesity, dysglycaemia) should be considered in order to prevent or delay the onset of HF.	IIa	C	130, 141, 153–155
Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	IIa	B	130
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	5, 144, 145
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction without a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF.	I	B	5
ACE-I should be considered in patients with stable CAD even if they do not have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF.	IIa	A	142
Beta-blocker is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF or prolong life.	I	B	146
ICD is recommended in patients: a) with asymptomatic LV systolic dysfunction (LVEF ≤30%) of ischaemic origin, who are at least 40 days after acute myocardial infarction, b) with asymptomatic non-ischaemic dilated cardiomyopathy (LVEF ≤30%), who receive OMT therapy, in order to prevent sudden death and prolong life.	I	B	149, 156–158

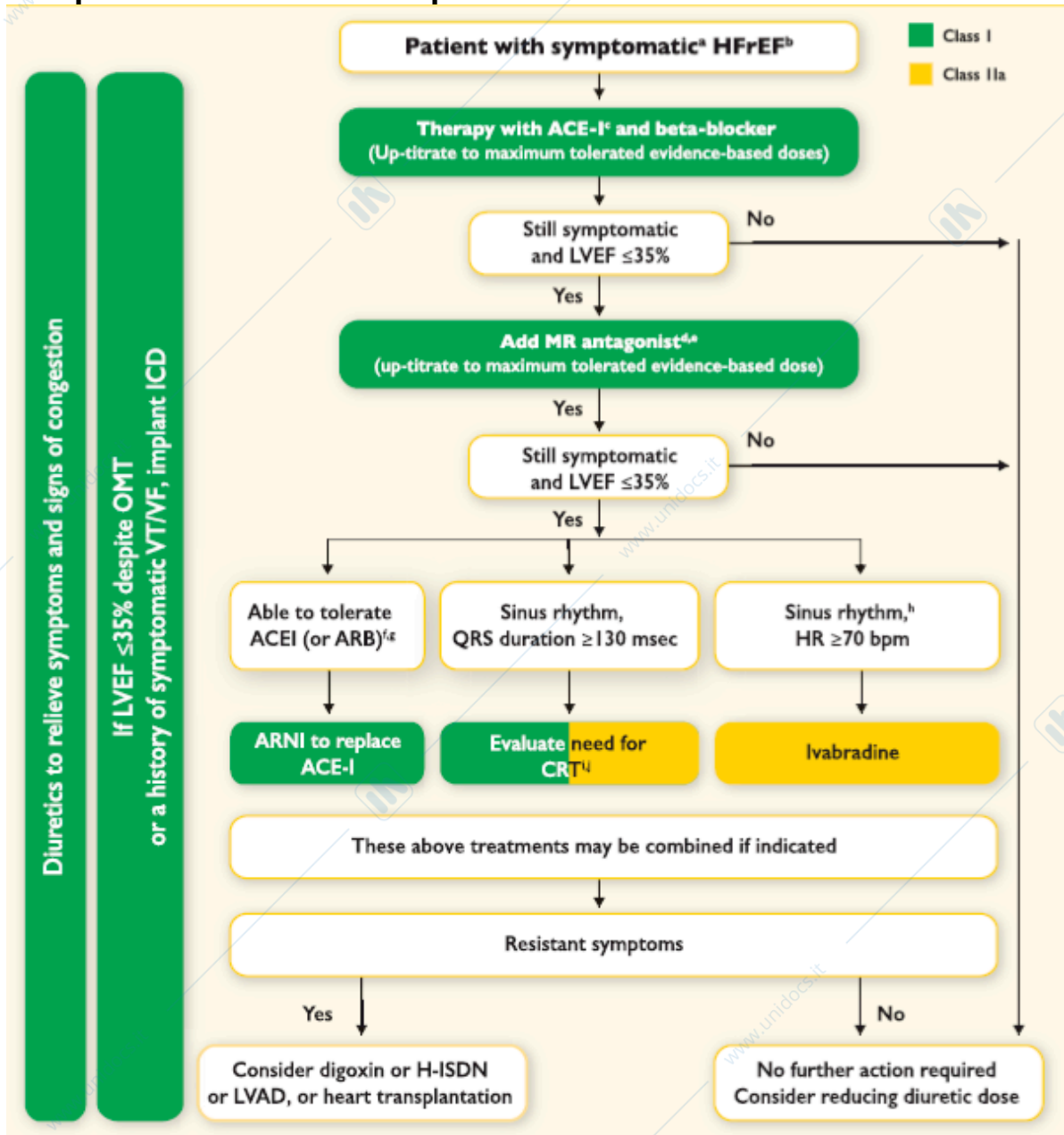
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; CAD = coronary artery disease; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OMT = optimal medical therapy

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Terapia medica dello scompenso con riduzione EF



Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta viene trattato con una classica tripla, che va sempre utilizzata come tale secondo le linee guida (livello IA):

- ACE-inibitore (o sartanico in caso di intolleranza),
- β -bloccante
- inibitore del recettore dell'aldosterone, aggiunto immediatamente dopo i primi due.

Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class II-IV. ^bHFrEF = LVEF $<$ 40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP $>$ 250 pg/ml or NT-proBNP $>$ 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP \geq 150 pg/mL or plasma NT-proBNP \geq 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP \geq 100 pg/mL or plasma NT-proBNP \geq 400 pg/mL). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS \geq 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS \geq 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

L'unica accortezza è quella di salire gradualmente con le dosi. In caso di controindicazioni assolute all'utilizzo di un farmaco per altre patologie in atto, si devono evitare uno o più farmaci (asma ad esempio, non dare il β bloccante). Lo schema precedente precisa che il diuretico risparmiatore di potassio (lo spironolattone) va aggiunto a ACE-inibitore e β bloccante quando la frazione di eiezione rimane sotto il 35% e il paziente è ancora sintomatico, altrimenti si può evitare in prima battuta.

- Se i sintomi persistono malgrado la tripla dose alla dose massima tollerata, bisogna valutare l'eventuale indicazione all'ARNI, innovativo farmaco inibitore della neprilina e del recettore dell'angiotensina II (sacubitril+valsartan=Entresto).
- Se il QRS è maggiore di 130 ms (normale 120), ritmo è sinusale ed è presente un blocco di branca sinistra, si può utilizzare la terapia di resincronizzazione cardiaca.
- Se il β -bloccante non riesce a controllare la frequenza cardiaca alla massima dose tollerata, che rimane superiore a 70 bpm, si può aggiungere l'Ivabradina, inibitore selettivo della corrente If (corrente funny) nelle cellule del nodo seno-atriale, per ridurre la frequenza, nell'ambito della logica che di per sé la frequenza cardiaca alta porta all'esaurimento della cinetica e al difetto di funzione.
- Se la situazione non migliora malgrado questi approcci ulteriori, si può pensare all'aggiunta della digossina o dell'idralazina-isosorbide dinitrato, o a devices, ecc.

Parallelamente a tutto ciò, si usa il diuretico dell'ansa o il tiazidico per alleviare i sintomi e i segni di congestione, e, riguardo i dosaggi, si rimanda alla lezione precedente. Bisogna dare sempre il diuretico tenendo in considerazione la funzione renale residua.

Dosi e nomi dei farmaci

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	20 b.i.d.
Lisinopril ^b	2.5-5.0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
Trandolapril ^c	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^e	1.25 o.d.	10 o.d.
ARBs		
Candesartan	4-8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.
MRA s		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spirolactone	25 o.d.	50 o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.
If-channel blocker		
Ivabradine	5 b.i.d.	7.5 b.i.d.

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torsemide	5-10		10-20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5-10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5-100	
Metolazone	2.5		2.5-10	
Indapamide ^c	2.5		2.5-5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spirolactone/ eplerenone	12.5-25	50	50	100- 200
Amiloride	2.5	5	5-10	10-20
Triamterene	25	50	100	200

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; b.i.d. = bis in die (twice daily); MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; o.d. = omne in die (once daily); t.i.d. = ter in die (three times a day).
^aIndicates an ACE-I where the dosing target is derived from post-myocardial infarction trials.
^bIndicates drugs where a higher dose has been shown to reduce morbidity/mortality compared with a lower dose of the same drug, but there is no substantive randomized, placebo-controlled trial and the optimum dose is uncertain.
^cIndicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).
^dA maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker.

^aOral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

^bDo not use thiazides if estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m², except when prescribed synergistically with loop diuretics.

^cIndapamide is a non-thiazide sulfonamide.

^dA mineralocorticoid antagonist (MRA) i.e. spironolactone/eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.

Le dosi target descritte in tabella non vengono mai raggiunte durante il trattamento cronico: sono degli obiettivi tendenziali difficilmente raggiungibili. Nella pratica clinica, bisogna iniziare il farmaco scelto da un dosaggio basso, e aumentare progressivamente fino a quando non compare un effetto avverso. Si torna quindi alla dose massima tollerata e si rimane a quel livello. Per quanto riguarda i diuretici, più che considerare la tabella precedente bisogna prendere di esempio quella mostrata nella lezione precedente che si basa sul GFR. La riporto per completezza.

	Carico ev	Velocità di infusione (mg/hr)		
		GFR>50	GFR=25-50	GFR<25
Furose mide	40	2-10	10-20	20-80
Bumeta nide	1	0.2-0.5	0.5-1	1-4
Torase mide	20	1-5	5-10	10-50

Riguardo le indicazioni degli altri farmaci, sulle linee guida si possono vedere le indicazioni per ogni singola molecola.

Il sacubitril/valsartan (Entresto) si da in sostituzione dell'ACE inibitore ai pazienti che, non avendo risposta alla massima terapia standard, rimangono sintomatici, con classe NYHA II III IV (prima si richiedeva anche la persistenza di frazione di eiezione depressa) (classe IB). Questo perché dagli ultimi studi si è visto che ha degli effetti molto positivi sulla prognosi e sull'ospedalizzazione rispetto all'ACE inibitore. La loro azione è quella di inibire la degradazione delle chinine e di altri peptidi, tra cui il peptide natriuretico atriale, che aumenta nel sangue e di contro perde il suo significato come marker. Un recente studio ha comparato l'ARNI con l'ACE-inibitore in pazienti che avevano una frazione di eiezione sotto il 40% (poi nel corso dello studio è stata portata al 35%), un BNP elevato e una serie di altre possibili condizioni. Si è visto che il nuovo farmaco, alla dose di 97mg/103mg due volte al die, era superiore all'Enalapril 10 mg due volte al die, sia nel ridurre l'ospedalizzazione, sia sulla mortalità cardiovascolare e sulla mortalità media. Il dosaggio di 97/103 mg di Entresto è il frutto di un adeguamento progressivo partendo da una dose ben più bassa, per evitare il rischio di angioedema o shock anafilattico. Il rischio di angioedema può essere ridotto distanziando di almeno 36 ore la sospensione dell'ACE inibitore e l'inizio del sacubitril/valsartan. Il suo effetto è molto rilevante perché, oltre alla mortalità ridotta, incide sulla storia naturale, non facendo peggiorare il quadro di scompenso. Il rischio di ipotensione è importante, perché ostacolando la degradazione delle chinine potenzia il loro effetto vasodilatatore. Ultima nota su questo farmaco: dalle ultime evidenze, sembra che ostacoli degli enzimi preposti alla degradazione della β -amiloide cerebrale. Esiste il fondato sospetto che possa accelerare il deterioramento cognitivo in persone che già hanno questo problema. Al momento le evidenze non sono molto forti, però si vedranno dati nel prossimo futuro. C'è un file sulle slide con un aggiornamento su questo aspetto.

L'intolleranza all'ACE-inibitore è molto frequente, e al primo livello viene sostituito con il sartano.

L'idralazina e l'isosorbide dintrato è usato pochissimo in Italia, ma all'estero è ben più comune il suo uso, soprattutto in pazienti con frazione di eiezione bassa e un cuore dilatato all'ecocardio. Nella popolazione nera è stata documentata una maggiore efficacia.

La digossina può essere usata in presenza di fibrillazione atriale per ridurre la frequenza cardiaca e può essere indicata quando tutte le misure farmacologiche sono inefficaci. Non è un farmaco inutile dunque, perché alcuni pazienti in gravi condizioni rispondono bene.

Gli Omega III sono dei farmaci che possono essere usati per ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte, ma l'evidenza è molto modesta. In realtà trovano indicazione in pazienti con cuore sano con extrasistoli ventricolari, per il loro effetto antiaritmico. Nel cuore malato invece sono un substrato energetico fondamentale, hanno potere antiaritmico e hanno un effetto fibrinolitico e antinfiammatori. Le evidenze però a supporto del loro uso sono ancora basse. Danno soddisfazioni in persone giovani con extrasistoli frequenti. Un esempio è Olevia 1000 mg.

La terapia anticoagulante con Coumadin o i nuovi anticoagulanti orali è indicata nel caso in cui ci sia una fibrillazione atriale.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Diuretics			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162
If-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
Hydralazine and isosorbide dinitrate			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
Other treatments with less-certain benefits			
Digoxin			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
N-3 PUFA			
An n-3 PUFA ^e preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid. OMT = optimal medical therapy (for HFrEF this mostly comprises an ACEI or sacubitril/valsartan, a beta-blocker and an MRA).

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dPatient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP ≥150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥600 pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP ≥100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥400 pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg b.i.d.

^eApplies only to preparation studied in cited trial.

Sulle linee guida che ci sono state lasciate dal prof bisogna studiare in particolare le parti sottolineate. In particolare non è stata focalizzata la parte sullo scompenso cardiaca acuta in maniera approfondita, che va fatta. Unica nota su questo argomento:

Lo scompenso cardiaco acuto può presentarsi in 4 modi distinti a seconda di come si combinano ipoperfusione e congestione:

- Cute calda e secca
- Cute calda e umida
- Cute fredda e secca
- Cute fredda e umida

• Terapia non farmacologica CHF

(Lezione Dott. Calabrese)

Lo scompenso cardiaco è una patologia molto complessa e legata ad un principio fondamentale : il cuore non riesce a pompare tutto il quantitativo di sangue che riceve dal circolo retrogrado. Gli effetti che determina si ripercuotono sia sul pre-carico che soprattutto sul post-carico, ovvero sul quantitativo di sangue che poi viene eiettato a livello sistemico.

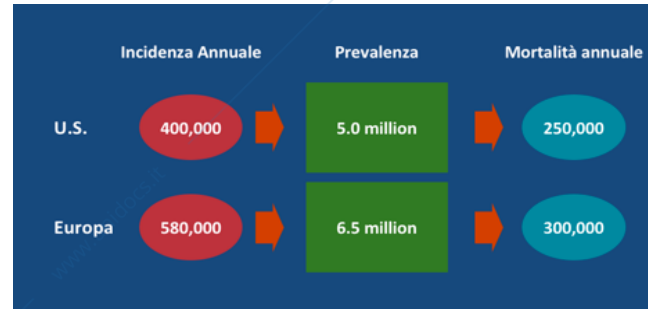
Esistono differenti tipologie di scompenso cardiaco:

-**sistolico**, quando il cuore non riesce secondo la legge di Starling a pompare tutto il sangue che ha ricevuto. **Diastolico**, quando non riesce ad incamerare un quantitativo adeguato, per deficit ad esempio delle capacità di rilassamento;

-**destro** o **sinistro**;

-**acuto** o **cronico**, in cui periodicamente agiscono dei fattori che lo riacutizzano;

Lo scompenso cardiaco ha un' incidenza annuale importante e la mortalità annuale è altissima, ovviamente nelle condizioni di scompenso avanzato, in classe funzionale più alta.



Segni e sintomi di scompenso cardiaco

- Dispnea
- Ortopnea
- Dispnea parossistica notturna
- Edema polmonare
- Faticabilità
- Astenia
- Intolleranza all'esercizio
- Inappetenza
- Irritabilità
- Turgore giugulare
- Epatomegalia
- Ascite
- Edemi declivi
- Ritenzione idrica (aumento di peso)
- Aritmie (extrasistoli, fibrillazione atriale, blocco di branca, tachiaritmie ventricolari, tempesta aritmica)
- Angina
- Scompenso multi-organo

I sintomi, essendo una patologia del pre-carico e del post-carico, possono essere o a carico del sistema polmonare o a carico della circolazione sistemica, quando il deficit di pompa comporta una ipossigenazione periferica (dunque bisogna tenere a mente gli effetti sul circolo polmonare, sul circolo epatico, sul circolo venoso periferico e quali siano gli effetti sulla capacità funzionale, descritti in clinica nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato).

Nella classificazione New York Heart Association (NYHA) i pazienti scompensati vengono suddivisi in 4 classi (in realtà sarebbero 5, perché c'è anche la classe funzionale 0) in base alla riduzione della capacità funzionale.

Nei pazienti scompensati oltre ad agire con un trattamento farmacologico bisogna considerare un approccio terapeutico che si basa su:

-**modifiche dello stile di vita** (attività fisica regolare, il calo ponderale, alcune restrizioni alimentari, etc...)

-**uso di dispositivi impiantabili di tipo CRT** (Cardiac Resynchronization Therapy), le cui

Ridotta capacità funzionale Classificazione NYHA		
Classe	Definizione	In termini quotidiani
I	No limitazioni delle attività fisiche o solo a livelli di esercizio che limiterebbero anche individui normali	Salire le scale di corsa
II	Lieve limitazione delle attività fisiche. Dispnea da sforzi moderati.	Salire le scale
III	Marcata limitazione delle attività fisiche. Dispnea da sforzi lievi.	Salire le scale riposandosi ad ogni rampa
IV	Severa limitazione delle attività fisiche. Dispnea a riposo.	Impossibilità di salire le scale

caratteristiche fondamentali possono essere associate o meno all'impianto del defibrillatore. I dispositivi utilizzati, che oltre a stimolare il cuore, hanno la capacità di intervenire elettricamente nel momento in cui, in pazienti scompensati, insorgono aritmie pericolose per la vita, come fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare e flutter ventricolare.

In un paziente che non ha mai ricevuto un trattamento per lo scompenso cardiaco, gli studi hanno dimostrato che associare la terapia di resincronizzazione alla terapia farmacologica garantisce una significativa riduzione della mortalità a lungo termine: la terapia di resincronizzazione è una terapia fondamentale, da tenere in considerazione, perché restituisce, eccezion fatta per un 33% dei casi, una funzione ventricolare sinistra superiore al 40-45%. Non è dunque un End Stage Therapy, ma una terapia in itinere, da mettere in atto, malgrado gli alti costi, con il trattamento farmacologico se ci sono i criteri visti prima.

Terapia: Add-On princip

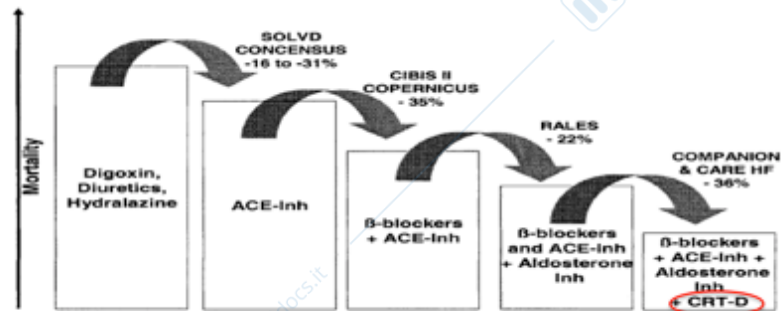


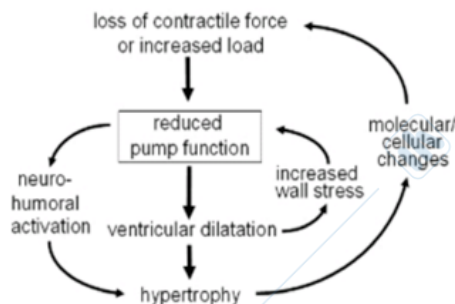
Figure 2. Add-on therapy in heart failure. Each added therapy incrementally decreases mortality when added on top of previous therapy. See text for explanation and references. ACE-Inh = acetylcholinesterase inhibitor; other abbreviations as in Figure 1.

Un indice che misura la capacità di eiettare sangue è la FE. I valori normali sono 50-80%. Quando si individua un paziente scompensato, che si presenta per la prima volta con FE pari al 30% e nessuno sa perché, bisogna prima chiedersi: perché ha il 30% come FE? E' importante chiarire prima l'Eziologia dello scompenso cardiaco e poi attuare il TRATTAMENTO. Una delle condizioni alla base dello scompenso cardiaco è la cardiopatia ischemica, ovvero la malattia coronarica CAD, ma ci sono anche situazioni che di solito vanno ad essere sottostimate, ad esempio l'ipertensione arteriosa, le patologie da abuso, come quella alcolica.

Una volta che si è individuato che il cuore abbia un deficit nella funzione di pompa, quali sono i meccanismi a livello molecolare e strutturale che si verificano?

La riduzione della funzione di pompa porta ad una dilatazione ventricolare: il cuore di un paziente

Classical Model of Heart Failure

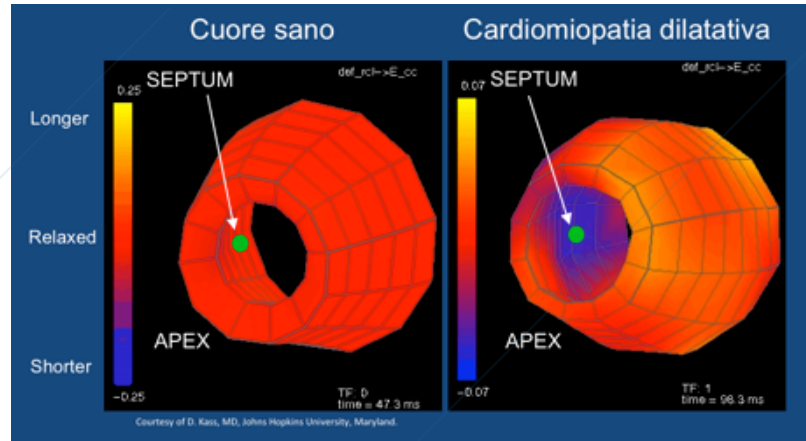


come aumento delle pressioni di riempimento.

Un cuore in scompenso passa dalla forma ovale passa ad una forma prevalentemente circolare per effetto dello slargamento, dell'aumento dei diametri.

Uno dei dati più importanti da un punto di vista ecocardiografico è proprio l'aumento dei diametri (è più importante quello telesistolico, perché lì si misura la frazione di accorciamento).

Si consideri una ricostruzione elettrica dell'attivazione del ventricolo sinistro: in un cuore normale l'attivazione è all'incirca omogenea (nella prima immagine in basso si nota un' uniformità di colore rosso) con un'onda di depolarizzazione che va dal setto all'apice, passando inizialmente nel miocardio sottoendocardico, poi verso le pareti laterali, sul miocardio subepicardico, con ritardi intraventricolari in termini di conduzione sono brevissimi.



Nel cuore di uno scompensato c'è l'attivazione più precoce della parte settale e c'è un ritardo di attivazione della parete laterale.

I pazienti con scompenso cardiaco che possono beneficiare del trattamento di resincronizzazione cardiaca sono quelli che hanno una dimostrazione meccanica, ma soprattutto elettrica, di ritardo di attivazione delle varie pareti (infatti circa il 30-40% di pazienti con scompenso cardiaco non presentano una meccanica contrattile dissincrona).

Indicazioni alla resincronizzazione cardiaca

Per standardizzare e per indirizzare un paziente ad una terapia di resincronizzazione si utilizza la durata del QRS, che è fisiologica fino a 110 ms. Un QRS > 130-140 ms indica un ritardo nella conduzione all'interno sistema elettrico, in particolar modo tra i due ventricoli.

Il blocco di branca sinistra è il marker più sensibile e più specifico per evidenziare la presenza di un ritardo di conduzione.

La **durata del QRS > 130 ms** e la **morfologia a blocco di branca sinistra** sono due markers che devono esserci entrambi per avere l'indicazione a questo trattamento. Sebbene siano grossolani, nonostante gli sforzi ecocardiografici effettuati negli ultimi anni **rimangono i due marker più predittivi di risposta alla terapia di resincronizzazione**.

Il paziente indirizzato a questa terapia deve inoltre avere **ritmo sinusale, FE < 35 % ed una classe funzionale adeguata (NYHA II-III-IV)**.

Non si può installare un sistema di desincronizzazione se il paziente non sta effettuando il trattamento farmacologico per lo scompenso cardiaco: si può passare ad un trattamento di secondo livello (CRT) nel momento in cui si è fatta, da almeno 6 mesi, una terapia farmacologica ottimizzata, ovvero portata al massimo del dosaggio che il paziente può tollerare, e non si ha avuto un beneficio in termini clinici ed ecografici.

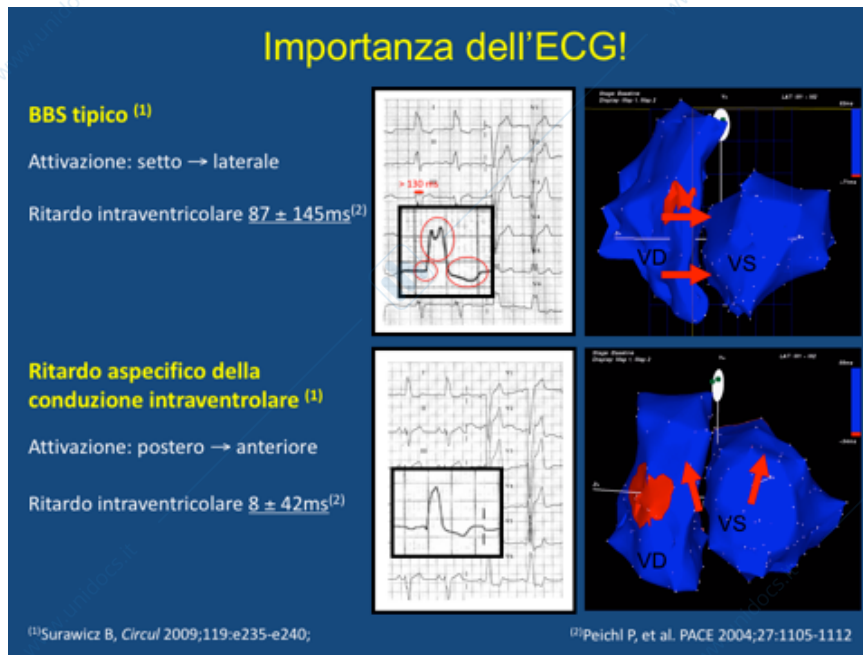
La CRT è una terapia adiuvante dunque, di supporto alla terapia farmacologica, terapia alla base del trattamento dello scompenso cardiaco.

ECG

I fasci di conduzione cardiaci partono dal nodo seno-atriale. Le fibre miocardiche atriali conducono l'impulso al nodo atrio-ventricolare. Dopo il nodo A-V c'è il fascio di His, che si divide in branca di destra e di sinistra, quest'ultima a sua volta si divide in fascicolo anteriore e posteriore.

Nello scompenso cardiaco, durante la fase dilatativa del ventricolo può accadere che la branca sinistra si blocca, con conseguente morfologia all'ecg di blocco di branca sinistra.

L'effetto del blocco di branca sinistra è generalmente legato alla dilatazione ventricolare sinistra, a meno che non sia di origine ischemico.

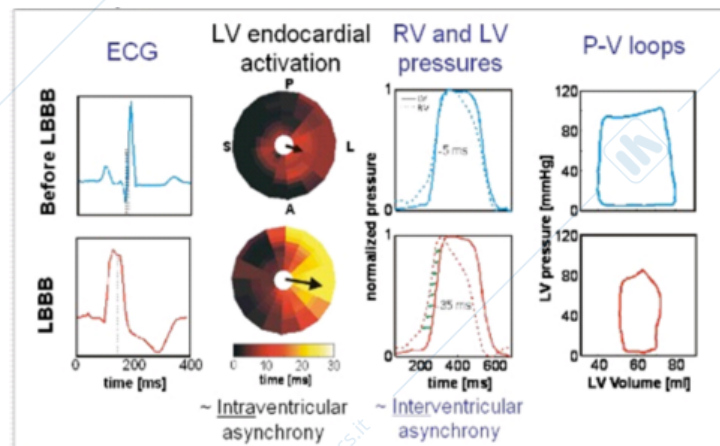


In una ricostruzione elettroanatomica (che si effettua mettendo dei cateteri nel ventricolo destro e nel ventricolo sinistro e ricostruendo con dei sensori i tempi di attivazione) si osserva che, nel cuore dilatato con blocco di branca sinistra, l'impulso parte nella parte settale, dunque tra il ventricolo destro e il ventricolo sinistro, va a destra e poi va a sinistra: c'è un ritardo interventricolare. (il video è nelle slide)

Il QRS è una somma vettoriale, dunque tutte le forze sono rallentate

Nella slide accanto è presente un cuore con un codice colore, in cui sono presenti la parete settale, la parete laterale, apice, parete posteriore. Si può osservare una omogeneità di attivazione nella prima immagine (posto che le porzioni più scure-nera sono quelle ad attivazione più precoce, le rosse quelle leggermente più tardive, le gialle quelle ritardate; in caso di blocco di branca sinistra (LBBB), seconda immagine, si può osservare una perdita di omogeneità di attivazione: il setto si attiva prima e la porzione più rallentata, che in questa immagine appare gialla, è la parete laterale. La parete sinistra è l'ultima a contrarsi nella severa disfunzione ventricolare sinistra, stimolata solo dalla conduzione elettrica che arriva ritardata attraverso i cardiomiociti di lavoro.

Altra nozione importante, il setto interventricolare in sistole si estroflette verso il ventricolo destro, poiché quando si contrae la parete laterale si sta rilassando (movimento paradossale, dato che dovrebbe contrarsi e avvicinarsi alla parete laterale). Questo è un effetto diretto del ritardo interventricolare.



Ecocardiografia

L'ecocardiografia è uno strumento fondamentale, dato che permette di individuare una dilatazione e disfunzione cardiaca. La FE si valuta stimando il volume telediastolico, stimando il volume telesistolico, effettuando la differenza tra i due volumi (corrispondente alla gittata sistolica) dividendo il tutto per il volume telediastolico.

Dunque $FE = GS / VTDVS$ ($GS = VTDVS - VTDVD$)

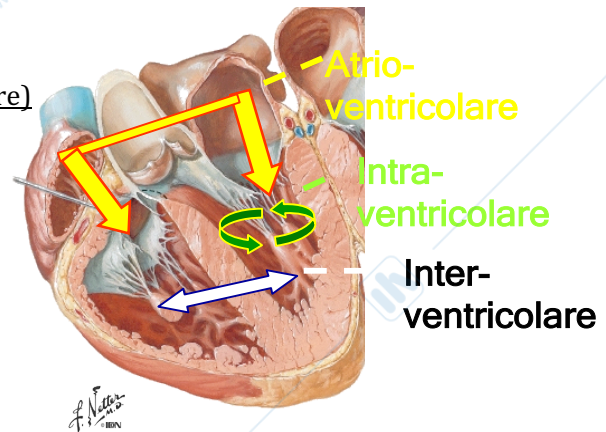
Si può studiare di quanto è rallentato il ventricolo sinistro studiando i flussi transvalvolari.

Le valvole aortica e polmonare si aprono in sistole ventricolare, quando i ventricoli si devono svuotare. In caso infatti di dissincronia interventricolare, in sistole ventricolare si apre prima la valvola polmonare, e la valvola aortica si apre dopo, perché il ventricolo sinistro è più lento, più dilatato, ha più sangue.

La CRT è un trattamento non farmacologico, ma elettrico, che tende a minimizzare la dissincronia meccanica cardiaca.

Si parla di dissincronia meccanica quando:

- il ventricolo destro e sinistro si contraggono in maniera asincrona (ritardo Inter-Ventricolare)
- il ventricolo sinistro si contrae in maniera segmentale piuttosto che come una unità funzionale coordinata – si contrae prima il setto e poi per ultima la parete laterale (ritardo Intra-Ventricolare)
- viene meno la ottimale sequenzialità tra atri e ventricoli (Atrio-Ventricolare)



La sistole atriale, nella dinamica cardiaca, è importante perché permette il riempimento nella fase telediastolica del ventricolo di sangue refluo. E' utilissima, perché più aumenta la componente diastolica, per la legge di Starling, più aumenta la forza di contrazione del cuore. In caso di scompenso cardiaco anche questa componente viene persa e dunque c'è una dissincronia atrio-ventricolare.

Il dottor Mower alla fine degli anni '80 enunciò che se esisteva un ritardo elettrico, bisognava provare a compensarlo.

In termini di emodinamica il ritardo elettrico produce:

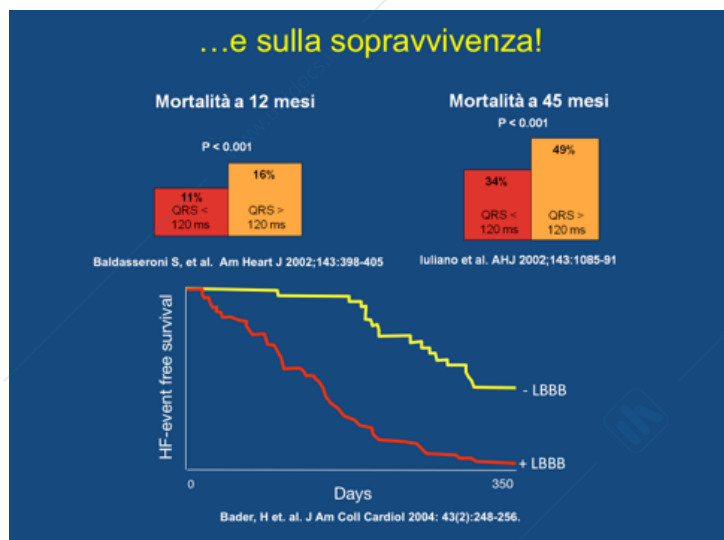
- una *riduzione dei tempi diastolici* di riempimento, perché il cuore si sta ancora scaricando del sangue di prima quando comincia la fase diastolica;
- una *riduzione della contrattilità*, dunque il cuore si svuota più lentamente;
- un *regurgito mitralico protratto*, infatti il cuore che si dilata porta con sé le strutture valvolari; si può assistere alla dilatazione della valvola mitrale e ciò determina vizi valvolari, come *l'insufficienza mitralica*, che nello scompenso cardiaco può diventare massiva.

L'effetto fondamentale è la **riduzione della gittata sistolica**.

Prognosi del BBS

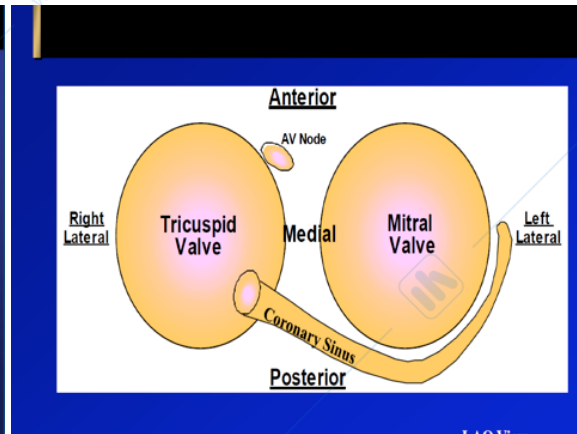
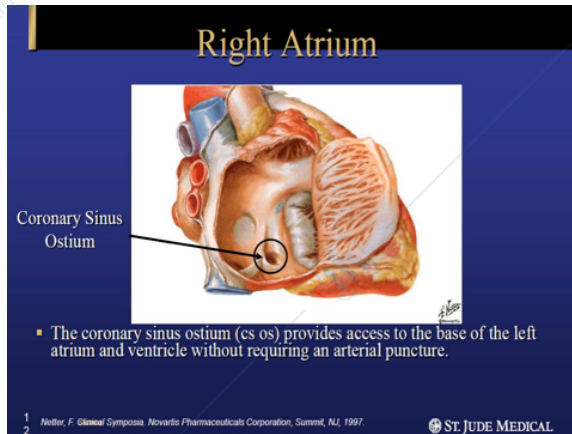
La dissincronia ventricolare crea degli effetti deleteri oltre che sulla funzionalità cardiaca (come visto) anche sulla sopravvivenza.

Nei pazienti non trattati che hanno sia lo scompenso cardiaco che il blocco di branca sinistra la percentuale di mortalità è nettamente superiore di quelli che non hanno blocco di branca sinistra. Essi muoiono sia degli effetti collaterali dello scompenso sia di morte elettrica. In un paziente con ridotta FE in assenza di blocco di branca sinistra, si può impiantare un defibrillatore in prevenzione primaria, in modo che ascolti l'attività elettrica ed in caso ad esempio di fibrillazione ventricolare eroghi fino a 40 J di corrente per defibrillare.



Metodica di inserimento del device

Nell'atrio di destra ci sono strutture come il seno coronarico (esso ha un andamento semicircolare ed abbraccia nel solco atrio-ventricolare il ventricolo sinistro), che rappresenta la porta d'ingresso per attuare la terapia di resincronizzazione cardiaca. Non si pone un catetere nel ventricolo sinistro per stimolarlo elettricamente perché, se si andasse direttamente nel cuore sinistro, sussisterebbe il rischio di trombosi.

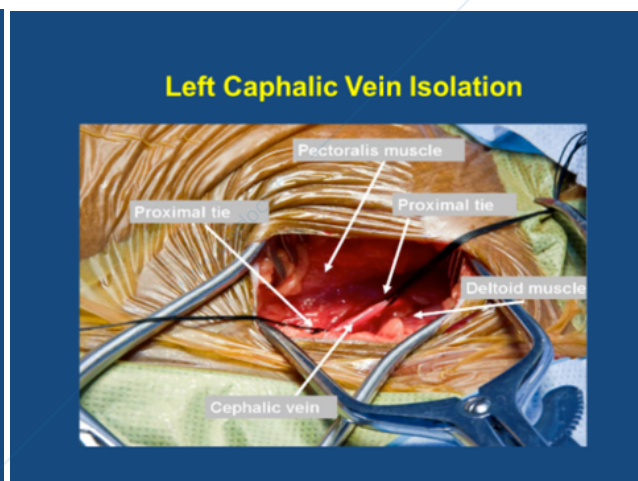
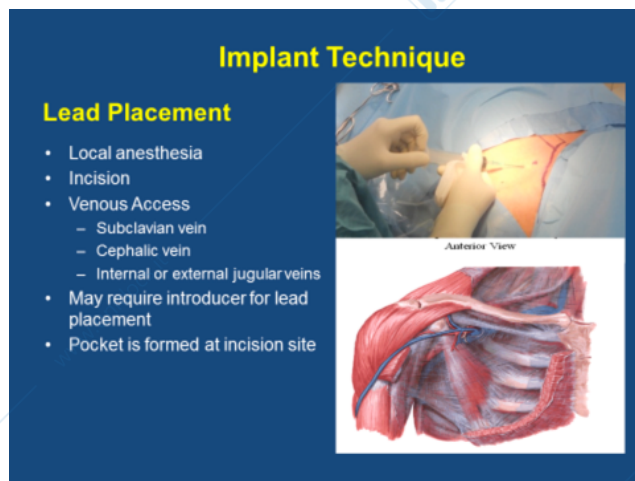


Si sfrutta invece una vena, un sistema che drena il sangue refluo dal ventricolo sinistro, percorrendola retrogradamente, e un elettrocatetere poi viene poggiato sulla parete laterale del ventricolo sinistro.

Per quanto riguarda l'impianto dei sistemi di resincronizzazione, nei pazienti con ritmo sinusale si usano 3 cateteri, uno nell'atrio destro, uno nel ventricolo destro e uno, attraverso il seno coronarico, intorno alla parete ventricolare sinistra.

Per il posizionamento del catetere ventricolare sinistro è necessario selezionare il vaso target attraverso l'esecuzione di un venogramma (per visualizzare l'anatomia del seno coronarico e dei suoi rami).

L'accesso è sottoclaveare, generalmente a sinistra, perché si sfrutta una vena, dato che tutte le vene sono tributarie del cuore: si usa di solito la vena cefalica, che è una tributaria della vena succlavia; altrimenti in maniera direttamente percutanea si sfrutta la vena succlavia, poi attraverso la vena cava superiore si raggiunge l'atrio destro e poi il ventricolo destro.



I sistemi di resincronizzazione sono in grado ascoltare l'impulso elettrico proveniente dal cuore, interpretarlo ed intervenire qualora necessario. Nel trattamento dello scompenso cardiaco essenzialmente bisogna agire sul ritardo elettrico della parete laterale, che determina un ritardo meccanico.

Se si stimola simultaneamente il ventricolo destro e quello sinistro si ottiene una contrazione simultanea; addirittura, dato che si può gestire l'attivazione dei due canali, si può anticipare la stimolazione ventricolare sinistra, in modo tale da contrarsi prima del ventricolo destro e colmare quel gap elettrico esistente tra i due ventricoli per effetto del blocco di branca sinistra.

La stimolazione atriale è fondamentale e avviene prima rispetto a quella ventricolare. In un paziente che presenta un ritmo sinusale e che abbia una "competenza cronotropa", ovvero una attività del nodo del seno conservata, si può far andare il suo atrio alla frequenza a cui vuole andare, mentre il

ventricolo viene stimolato elettricamente per garantire il sincronismo tra i due ventricoli .
Il catere in atrio va messo comunque perché potrebbe sviluppare una malattia del nodo del seno.

Uno dei cardini fondamentali della terapia del trattamento dello scompenso è il beta-bloccante, ma uno degli effetti collaterali correlati a tale farmaco è la bradicardia: da un lato si ha dunque il trattamento dello scompenso, ma dall'altra parte si può avere il rallentamento della frequenza cardiaca. Non bisogna ridurre il beta-bloccante, poiché esso ha un effetto positivo sul remodelling cardiaco. Dato che si ha la possibilità ab-extrinseco di stabilire la frequenza cardiaca a cui il paziente possa viaggiare, si può dare più beta-bloccante e dire al pacemaker di stimolare anche in atrio ad una frequenza più elevata di quella a cui andrebbe sotto il farmaco, in modo tale da garantire o una sincronia atrio-ventricolare e fare una terapia beta-bloccante massimale. Dunque l'attività atriale se è conservata deve essere mantenuta, altrimenti viene decisa ab extrinseco.

Riguardo la riduzione della possibilità di aritmie, studi recenti hanno dimostrato che più viene stimolato un atrio, più vengono ridotti gli eventi di fibrillazione atriale; più si stimolano i ventricoli, più la probabilità che quei ventricoli vadano in tachiaritmia si riduce: non è una regola, ma se si anticipa l'attività elettrica che proviene da un focus ectopico, probabilmente si inibisce. Sulla tachicardia ventricolare la CRT può essere antiaritmica o proaritmica, perché si sta stimolando in un posto che non è adeguato fisiologicamente alla stimolazione.

Esistono due tipi di device:

- la CRT-D (D sta per Defibrillation)
- la CRT-P (P sta per Pacemaker).

Il principio dei due device è uguale, ovvero vanno a resincronizzare. La CRT-D sa in più defibrillare, cosa che non sa fare la CRT-P.

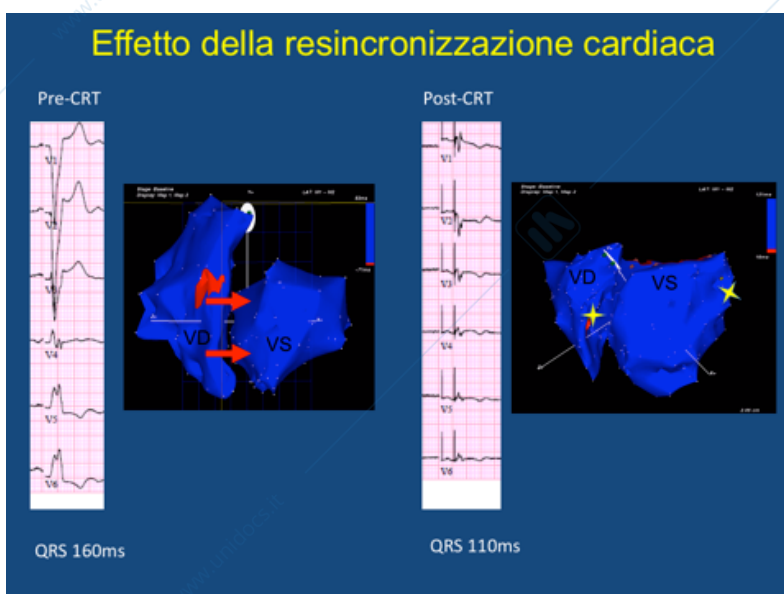
La CRT permette:

- il ripristino del il sincronismo atrio-ventricolare;
- il ripristino dell'attivazione elettrica ventricolare più fisiologica;
- una diminuzione della progressione dello scompenso (valutabile mediante la FE);
- un rimodellamento inverso (a fronte della dilatazione dello scompenso si ha una riduzione dei volumi e dei diametri delle camere cardiache)

I pazienti candidati alla CRT sono pazienti con **ritmo sinusale, QRS con morfologia a blocco di branca sinistra >130 ms, FE < 35 % ed una classe funzionale adeguata (NYHA II-III-IV).**

Un paziente può avere i criteri elettrici, i criteri di FE, ma non avere i criteri clinici per la CRT.

Questi criteri sono essenziali da rispettare, infatti se ciò non dovesse avvenire il medico potrebbe essere perseguibile da un punto di vista legale.



Nell'immagine a fianco (a sinistra) si può osservare all'ECG un blocco di branca sinistra, criterio fondamentale per scegliere questo tipo di terapia.

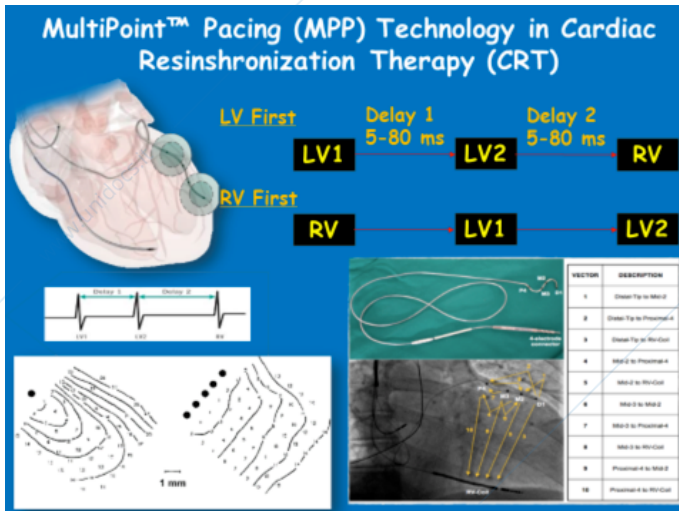
Si osserva prima un'attivazione del setto, poi un'attivazione del ventricolo destro e solo più tardivamente un'attivazione del ventricolo sinistro.

Nell'immagine a fianco (a destra) si osserva che nel momento in cui avviene la stimolazione simultanea dei due ventricoli, il QRS si restringe (da 160 a 110 ms), dunque si ha una riduzione del ritardo elettrico di attivazione dei due ventricoli, che è un target della CRT.

La resincronizzazione cardiaca

- migliora la **capacità funzionale**, dunque la *qualità di vita dei pazienti* (ci sono degli score che permettono di quantificare la qualità di vita di un paziente con scompenso cardiaco) e la *classe funzionale* dello scompenso cardiaco;
- limita la progressione della malattia, infatti permette di ottenere un *rimodellamento inverso* ed un *miglioramento della gittata cardiaca*.
- riduce la mortalità e l'incidenza di ospedalizzazione anche nello scompenso cardiaco lieve.

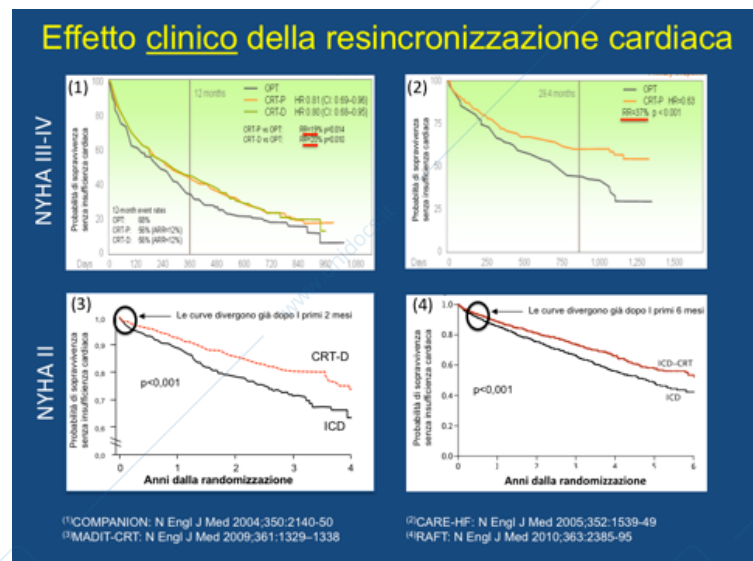
Il Campus è uno dei centri che maggiormente impiantano questo tipo dispositivo ed ha partecipato ad uno studio internazionale in cui ci si è chiesti se, dato che il ventricolo sinistro è un'entità grande, si riuscisse ad ottenere un ulteriore beneficio emodinamico grazie ad un dispositivo che



simultaneamente permette di stimolare il ventricolo sinistro in due posti diversi (non più in un solo punto). I risultati sono stati positivi.

Se si pensa alla meccanica di contrazione del ventricolo sinistro, si contrae dall'apice verso la base, perché il sangue deve andare verso l'aorta. Se si stimolasse il ventricolo sinistro partendo dall'apice e poi progressivamente verso la base del cuore si restituirebbe, almeno nelle premesse, una fisiologica attività di svuotamento del ventricolo sinistro in maniera assolutamente estrinseca, senza entrare nel ventricolo sinistro. Questa è la teoria del MultiPoint Pacing.

In studi effettuati si evidenzia che pazienti anche l'impianto del catetere ventricolare sinistro rispetto a quelli che hanno solo il defibrillatore hanno una aspettativa di vita ragionevolmente superiore.



Le linee guida internazionali per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico dicono che tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco che hanno $FE \leq 35\%$, $QRS \geq 150$ ms (livello 1A) (attenzione, QRS compreso tra 130 e 149 ms ha un livello di evidenza comunque molto forte, Livello IB) e in classe funzionale almeno II (NYHA II), nonostante la terapia farmacologica massimale, DEVONO RICEVERE, come indicazione di classe I livello di evidenza A, TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA.

Tutti i pazienti che non hanno blocco di branca sinistra, per effettuare la CRT, se per esempio hanno blocco di branca destra, devono avere un $QRS \geq 150$ ms.

ATTENZIONE: Nei pazienti che hanno un $QRS < 130$ ms è controindicata la CRT, ha dunque un'indicazione di classe III livello di evidenza A.

Nei pazienti con fibrillazione atriale, come fa il device a capire quale è la ritmicità del cuore e stimolare a sinistra simultaneamente rispetto a destra? Questi pazienti possono beneficiare di questo trattamento: si mette comunque un catetere a sinistra e se la loro frequenza cardiaca è superiore a quella che si può ottenere con questo device, si brucia con le radiofrequenze il nodo atrio-ventricolare, si rende il paziente pacemaker-dipendente e in questo si stabilisce la frequenza a cui viaggerà, in modo da poter ottenere il benefici della riduzione dei ritardi interventricolari.

Recommendations for cardiac resynchronization therapy implantation in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	A	261–272
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIa	B	261–272
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	B	266, 273
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIb	B	266, 273
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFREF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF (see Section 10.1).	I	A	274–277
CRT should be considered for patients with LVEF $\leq 35\%$ in NYHA Class III–IV ^d despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration ≥ 130 msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm.	IIa	B	275, 278–281
Patients with HFREF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF.	IIb	B	282
CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration < 130 msec.	III	A	266, 283–285

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFREF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; QRS = Q, R and S waves (combination of three of the graphical deflections); RV = right ventricular.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dUse judgement for patients with end-stage HF who might be managed conservatively rather than with treatments to improve symptoms or prognosis.

Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Secondary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for > 1 year with good functional status.	I	A	223–226
Primary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:			
• IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).	I	A	149, 156, 227
• DCM.	I	B	156, 157, 227
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A	158, 228
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C	229–233
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B	234–238
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C	239–241

CAD = coronary artery disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; DCM = dilated cardiomyopathy; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IHD = ischaemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.