

Cardiac Resynchronization Therapy Kapan dapat kita lakukan?

Andria Priyana, Irmalita

Gagal jantung (GJ) merupakan penyebab utama perawatan pasien di rumah sakit Amerika Serikat, dan merupakan kasus yang memakan biaya terbanyak per tahunnya. Sekitar 500.000 kasus baru ditemukan setiap tahun, dan tak kurang dari 5 juta orang kini di Amerika menderita GJ.¹ Meskipun telah banyak kemajuan dan studi untuk terapi GJ, namun penyakit ini tetap menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi.²

Studi mengenai terapi neurohormonal telah mencapai puncaknya, tambahan terapi selain penghambat renin-angiotensin-aldosteron dan adrenergik, belum terbukti memberi tambahan manfaat yang signifikan. Sementara itu, laporan studi mengenai *device therapy* (*pacemakers, implantable defibrillators, dan ventricular assist devices*) pada GJ banyak yang memberi hasil positif.³ Khusus mengenai *cardiac resynchronization therapy* (CRT), telah banyak studi yang melaporkan manfaatnya pada GJ, dan telah pula dimasukkan dalam *guideline Heart Failure* sebagai salah satu terapi GJ. Meski demikian hasil pemasangan CRT masih bervariasi, dan membawa risiko komplikasi. Oleh karenanya, pemasangan CRT memerlukan kriteria seleksi pasien yang ketat dan tepat, sehingga rasio keuntungan-risiko dapat optimal.

Laporan kasus ini menguraikan tentang sebuah kasus pemasangan CRT. Akan dibahas mengenai kapan sebaiknya pemasangan CRT dilakukan, tatalaksana GJ, prediksi adanya disinkroni ventrikel, dan prognosis CRT berdasarkan elektrokardiogram (EKG) dan ekokardiogram.

Ilustrasi kasus

Seorang laki-laki, 55 tahun, dirujuk oleh Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah dengan *ischemic cardiomyopathy* yang masih belum terkontrol. Terdapat keluhan *dyspnoea on effort* (DOE), ortopnoea dan *paroxysmal nocturnal dyspnoea* (PND) sejak 2 tahun. Disamping itu, juga timbul rasa mual, nyeri ulu hati, dan buang air kecil berkurang. Tak ada riwayat angina atau perawatan karena serangan jantung. Faktor risiko untuk penyakit jantung koroner: diabetes mellitus tipe 2 dan dislipidemia.

Pada pemeriksaan fisik, tekanan darah 106/78 mmHg, takikardi (nadi 120x/menit), frekuensi nafas 20x/menit. Terdapat tanda kardiomegali dan tanda bendungan jantung kanan (hepatojugular reflux dan hepatomegali). Pemeriksaan EKG menunjukkan irama sinus, QRS rate 118x/m, QRS axis LAD, P mitral, PR 0,20", QRS 0,14", LBBB. Pada rontgen toraks terdapat kardiomegali dan pinggang jantung yang mendatar. Hasil laboratorium: Hb 18,2 g/dL, Ht 53, Lekosit 15400/mm³, Ureum 160 mg/dL, Kreatinin 2,2 mg/dL, gula darah sewaktu 252 mg/dL, Na 128 meq/dL, K 5,3 meq/dL. Ekokardiografi menunjukkan

Alamat korespondensi:

dr. Andria Priyana
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.

adanya dilatasi semua rongga jantung, disfungsi sistolik berat (*ejection fraction/EF* :15-16%) dan disfungsi diastolik gangguan restriktif, akinetik anteroseptal, septal-apikal dengan hipokinetik segmen lainnya. Fungsi ventrikel kanan menurun (TAPSE 1,2 cm). Terdapat regurgitasi mitral sedang-berat, regurgitasi trikuspid ringan-sedang dan hipertensi pulmonal. Juga terdapat *spontaneous echo contrast* (SEC) di ventrikel kiri. Tidak ditemukan adanya *intraventricular* dan *interventricular dyssynchrony*.

Pasien dirawat di ruang perawatan biasa, dengan terapi: Aspilet 80 mg/hari, Captopril 6,25 mg/8jam, Furosemid 20 mg iv/hari, Spironolakton 25 mg/hari, Digoksin 0,25 mg/hari, Isosorbid Mono Nitrat 10 mg/12jam, Gliquidone 30 mg/12jam, Lantus 20 U subkutan, dan Trimetazidine 1 tablet/12 jam. Dalam terapi tersebut, pasien masih mengalami ortopnoe dan PND.

Pada saat dilakukan pemasangan CRT, pasien mengalami ventrikel takikardia dan dilakukan *DC shock* serta resusitasi jantung-paru (RJP), lalu masuk dalam bantuan ventilator. Pemasangan CRT ditunda dan selanjutnya pasien dirawat di unit rawat intensif (CVCU). Pada perawatan hari keempat di CVCU, pasien mengalami ventrikel takikardia-fibrilasi dan dilakukan *DC shock* dan RJP. Akibat semua kejadian ini, kontak pasien kurang baik, namun tak ada defisit neurologis dalam pemeriksaan. Terapi GJ dioptimalisasi, Captopril dinaikkan hingga 50 mg/6 jam disertai obat-obat intravena nitroglicerol serta inotropik (dobutamin dan dopamin) sesuai klinis. Terapi lain adalah amiodaron, coumadin, dan antibiotik iv. Dalam terapi tersebut, pasien menunjukkan perbaikan. Kesadaran pasien *compos mentis* meski kontak belum adekuat. *Mode* ventilator dapat diturunkan bertahap sampai SIMV 4 + PS 8 dengan oksigen 35%, tidal volume 650 mL dan PEEP 5. Rontgen toraks pun memperlihatkan perbaikan. Fungsi saluran cerna baik (bising usus normal dan tak ada residu lambung). Produksi urine adekuat, dengan Ureum 65 mg/dL dan Kreatinin 1,0 mg/dL. Secara hemodinamik juga membaik. Isi sekuncup meningkat dan tekanan rerata arteri pulmonal (mPAP) menurun. Pada hari pertama di CVCU, isi sekuncup 34,5 mL dan mPAP 48 mmHg. Dalam perawatan selanjutnya hingga hari ketujuh, isi sekuncup rerata: 41,7 mL dan mPAP 38 mmHg. Inotropik juga dapat dititirasi turun dan dobutamin distop pada hari kedelapan.

Pada hari kedelapan perawatan CVCU pasien dilakukan pemasangan CRT-DDDR dengan *AV delay* 120 ms, laju jantung 80-140x/menit. *Lead* ventrikel kanan dipasang di apikal dengan *output threshold* 0,5

V; *resistance* 592 ohm; *current* 0,6 mA. *Lead* atrium kanan dipasang di aurikula dengan *output threshold* 0,9 V; *resistance* 500 ohm; *current* 0,6 mA. *Lead* ventrikel kiri dipasang di *anterior interventricular branch* dengan *output threshold* 2,1 V; *resistance* 668 ohm; *current* 3 mA. *Mode* ventilator dikembalikan ke *assisted volume control* dengan oksigen 35%.

Pada hari kedua pemasangan CRT, EKG menunjukkan pacing ventrikel kanan (*QRS axis dan Right Axis Deviation*). Disimpulkan bahwa, terdapat *pacing loss* ventrikel kiri, karena *pacing* ventrikel kanan yang dominan. Dilakukan program ulang *pacing* ventrikel kiri dan atrium kanan (DDDR). Setelah proses penyapihan ventilator yang berlangsung bertahap, akhirnya pasien berhasil diekstubasi pada hari keempat pasca pemasangan CRT. Diberi tambahan terapi Valsartan yang dititirasi hingga 160mg/12 jam, dengan menghentikan Spironolakton.

Dalam hal evaluasi isi sekuncup, terjadi penurunan pada hari pertama pasca pemasangan CRT (28,7 mL), yakni ketika terjadi hilangnya *pacing* ventrikel kiri. Setelah dilakukan program ulang dengan *pacing* ventrikel kiri dan atrium kanan, isi sekuncup rerata meningkat menjadi 42,7 mL. Hari kesepuluh pasca pemasangan CRT mPAP 32 mmHg. Fungsi sistolik ventrikel kiri membaik (fraksi ejeksi 15-20%). Delapan hari sesudah pengaturan *pacing* atrium kanan-ventrikel kiri, program ulang *biventrikular pacing* berhasil dilakukan. Pasien lalu dipindah ke unit perawatan biasa, dan dipulangkan 22 hari setelah pemasangan CRT.

Tinjauan Pustaka

Adanya *intraventricular conduction delay* (IVCD) ditandai oleh RBBB atau LBBB. Prevalensi IVCD pada pasien GJ lebih tinggi daripada populasi umum. Berbagai studi membuktikan bahwa, pasien GJ yang mengalami IVCD lebih dari 30%. Adanya IVCD pada pasien GJ memberikan gambaran prognosis yang lebih buruk. Studi oleh Xiao membuktikan bahwa, mortalitas dalam kurun waktu 36 bulan lebih tinggi pada pasien GJ dengan LBBB, dan angka mortalitas tersebut paralel dengan lebarnya durasi QRS. Semakin lebar QRS, semakin buruk prognosisnya. Pada registri IN-CHF, pasien LBBB memiliki mortalitas 1 tahun yang lebih tinggi, sedangkan pada pasien dengan RBBB tidak terdapat peningkatan mortalitas. Adanya LBBB menimbulkan disinkroni intra dan interventrikular.⁴

Dalam 2 dekade terakhir terdapat kemajuan signifikan dalam hal terapi farmakologis GJ, sehingga mortalitas dan perawatan ulang berkurang. Meski demikian data observasional masih menunjukkan angka morbiditas dan mortalitas GJ yang tinggi.^{2,5} Selain farmakologis, terapi GJ dengan alat/*device* juga menunjukkan hasil signifikan yang terbukti dari berbagai studi. Studi seperti PATH-CHF,⁶ MUSTIC,⁷ MIRACLE⁸ membuktikan bahwa CRT mampu memberi perbaikan pada kualitas hidup dan kelas NYHA. Studi InSync dan MIRACLE membuktikan adanya perbaikan fungsi ventrikel kiri (fraksi ejeksi). Angka kematian akibat GJ juga terbukti menurun, seperti dibuktikan dalam studi CONTACT-CD, MIRACLE, dan MUSTIC⁹ serta COMPANION.¹⁰ Perawatan ulang dibuktikan menurun signifikan pada studi PATH-CHF, MUSTIC dan MIRACLE. Sinkronisasi ventrikel oleh CRT akan meningkatkan isi sekuncup, fraksi ejeksi, dP/dt, mengurangi derajat regurgitasi mitral, mengurangi tekanan atrium kiri, mengurangi *wall stress* dan *remodelling*, mengurangi insiden aritmia serta meningkatkan pengisian ventrikel tanpa meningkatkan penggunaan oksigen.

Meski demikian, sebelum masuk ke dalam penggunaan alat, terapi farmakologis harus telah dioptimalkan.⁵ Rekomendasi dari AHA dan ESC mengenai CRT mensyaratkan telah optimalnya obat standar GJ pada pasien yang masih simtomatik dan memiliki durasi QRS >120 ms. Pada *guideline Heart Failure* AHA dan ESC tahun 2005, kriteria disinkroni ventrikel masih menggunakan durasi QRS >120 ms, meskipun dikatakan bahwa kriteria tersebut semata tidaklah sempurna. Sekitar 20-30% pasien GJ dengan fraksi ejeksi rendah dan NYHA III-IV memiliki durasi QRS >120 ms^{11,12} Semua studi mengenai CRT menggunakan kriteria inklusi bahwa pasien telah mendapat terapi GJ optimal. Banyak studi mengenai CRT menggunakan durasi QRS saja sebagai kriteria inklusi, namun belakangan mulai banyak studi yang menonjolkan peran ekokardiografi untuk memandu kriteria penggunaan CRT.

Seperlima pasien dengan fraksi ejeksi <35% dan durasi QRS >150 ms, tidak mengalami *ventricular dysynchrony*. Sebaliknya sekitar 50% pasien GJ dengan durasi QRS <120 ms memiliki *intraventricular dysynchrony*.¹³ Pitzalis dkk. mengemukakan bahwa LBBB hanya menandakan gangguan konduksi, dan tidak memastikan adanya disinkroni ventrikel. Dalam studinya ditemukan korelasi yang lemah antara durasi

QRS dengan disinkroni ventrikel berdasarkan ekokardiografi. Adanya disinkroni berdasarkan ekokardiografi (*septal to posterior wall motion delay*) merupakan prediktor yang lebih baik, dibandingkan EKG, terhadap perbaikan *remodeling* ventrikel kiri pasca CRT.¹⁴ Hal yang sama dikemukakan oleh Lane¹³ dan Aronow¹⁵. Berdasarkan studi-studi lainnya dikemukakan bahwa, adanya disinkroni mekanikal ventrikel berdasarkan ekokardiografi (*pulse wave* maupun *tissue Doppler*) memberi nilai prediksi yang tinggi terhadap perbaikan fungsi ventrikel kiri pasca CRT. Terapi resinkronisasi dilakukan secara mekanikal dan tidak memerlukan sinkroni elektrik. Oleh karena itu, penilaian disinkroni ventrikel secara mekanikal dikatakan lebih penting daripada penilaian disinkroni elektrik.¹³ Sogaard mengatakan bahwa durasi QRS hanya sebagai petanda yang tidak spesifik adanya disinkroni mekanikal, dan tidak bisa digunakan untuk memprediksi hasil CRT, terlebih dalam hal memandu penempatan *lead pacing* ventrikel kiri.¹⁶ Kriteria responder CRT adalah penurunan volume sistolik akhir ventrikel kiri (*LV end systolic volume*) >15% dan peningkatan fraksi ejeksi >15%.

Dari kenyataan di atas dikatakan bahwa, panduan ekokardiografi sangat berguna untuk seleksi pasien yang akan dilakukan CRT. Selain itu, ekokardiografi juga berguna untuk mengetahui lebih tepat area ventrikel kiri yang mengalami keterlambatan sistol, sehingga penempatan *pacing* ventrikel kiri dapat lebih tepat dalam mengoptimalkan resinkronisasi intraventrikular; meskipun hal tersebut dibatasi oleh anatomi vena koroner yang bervariasi. Setelah pemasangan CRT, ekokardiografi dapat digunakan untuk memandu *reprogramming* CRT dengan mengoptimalkan *AV delay* dan *interventricular pacing interval*.

Meski CRT menunjukkan hasil yang memuaskan dari berbagai studi, pemasangan CRT memerlukan kajian mendalam mengenai rasio manfaat-risikonya. Menurut kajian Mehra, terdapat variasi antar studi dalam hal proporsi pasien yang membaik pasca CRT, meskipun tiap studi menunjukkan perbedaan bermakna.³ Proporsi nonresponder juga cukup banyak. Hal ini menunjukkan bahwa hasil CRT dapat bervariasi, meskipun kriteria inklusi telah dipenuhi. Selain itu, CRT memerlukan biaya sangat besar dan ketrampilan teknik yang tinggi. Adanya risiko komplikasi juga perlu mendapat perhatian, yaitu komplikasi vaskular (6%), infeksi (1%), *lead dislodgement* atau *loss of capture* (7%), dan pemasangan yang tidak sukses (8-13%).³

Diskusi

Permasalahan utama kasus ini adalah mengenai kriteria pemasangan CRT. Pada kasus ini pasien belum mendapatkan terapi GJ yang optimal. Tanpa terapi optimal, pasien masih simtomatis (ortopnoe) dan mengalami perburukan justru saat akan dilakukan pemasangan CRT, yaitu ketika pasien dibaringkan mendatar. Dalam perawatan di CVCU, kondisi pasien membaik setelah dilakukan optimalisasi terapi GJ dengan *ACE inhibitor* dosis optimal, diuretik dan spironolakton. Hal ini terlihat dari dapat diturunkannya mode ventilator secara bertahap, perbaikan isi sekuncup (dari 34,5 mL menjadi 41,7mL) dan mPAP (dari 48 mmHg menjadi 38 mmHg). Jadi, sebenarnya pasien dalam kondisi GJ yang mulai terkontrol dengan terapi farmakologis. Jika tidak dilakukan pemasangan CRT, ada kemungkinan pasien dapat diekstubasi dan akhirnya dipulangkan dengan terapi farmakologis optimal saja. Dengan demikian pasien belum tentu termasuk dalam kondisi GJ refrakter terhadap terapi farmakologis optimal.

Terlepas dari hal itu, CRT dipasang pada pasien dan memang terjadi perbaikan sesudah pemasangan CRT. Isi sekuncup rerata menjadi 42,7 mL, fraksi ejeksi meningkat menjadi antara 15-20%, mPAP menurun menjadi 32 mmHg. Pasien juga dapat diekstubasi, dan akhirnya dipindah ke ruang rawat biasa. Sayangnya tidak dilakukan pemeriksaan diameter diastolik akhir (EDD) dan sistolik akhir (ESD) pasca CRT, untuk dibandingkan dengan pra CRT. Namun demikian, adanya perbaikan klinis dan tidak adanya insiden aritmia pasca pemasangan CRT memperkuat dugaan bahwa CRT telah membawa manfaat pada pasien ini.

Aritmia takikardi-fibrilasi ventrikel timbul pada perawatan hari keempat di CVCU, sebelum pemasangan CRT. Studi oleh Kies menemukan bahwa, aritmia ventrikel tidak terinduksi pada pasien CRT dengan riwayat *cardiac arrest*, mirip dengan kondisi pasien pada kasus ini. Hal ini berhubungan dengan penurunan *wall stress* dan perbaikan *remodelling* ventrikel kiri pasca pemasangan CRT.¹⁷

Pasien dengan durasi QRS >120 ms secara tidak langsung menunjukkan adanya disinkroni ventrikel. Rekomendasi AHA dan ESC sampai saat ini memang hanya menggunakan kriteria EKG untuk menandai adanya disinkroni ventrikel. Namun dari tinjauan pustaka di atas khususnya perihal peran ekokardiografi dalam memprediksi manfaat CRT pada pasien GJ, perlu dikaji lebih lanjut manfaat pemasangan CRT

pada pasien ini. Program ulang CRT dengan panduan ekokardiografi mungkin saja perlu dilakukan, dalam upaya mencapai perbaikan yang maksimal pada disinkroni atrioventrikular, intra dan inter-ventrikular sehingga penggunaan CRT benar-benar optimal.

Kesimpulan

Rekomendasi AHA dan ESC tahun 2005 menyatakan bahwa indikasi CRT adalah pasien GJ dengan fraksi ejeksi rendah ($\leq 35\%$) dan durasi QRS ≥ 120 ms yang masih simtomatik (NYHA III-IV), dan telah mendapat terapi optimal. Terapi GJ pada pasien ini pada awalnya mungkin belumlah optimal, dan disinkroni mekanikal ventrikel pada pemeriksaan ekokardiografi belum terlihat. Terlepas dari perbaikan klinis dan hemodinamik pasien, masih diragukan apakah perbaikan tersebut akibat nyata dari CRT atau terapi farmakologis. Kondisi keuangan keluarga pasien yang menurun drastis dan sempat gagalnya *biventricular pacing* (hanya *pacing* atrium kanan-ventrikel kiri) membuat rasio manfaat-risiko CRT pada pasien ini tidaklah besar. Dengan demikian perlu kriteria pemasangan CRT yang lebih ketat dengan mengkaji rasio manfaat-risiko secara mendalam. Adanya panduan ekokardiografi mengenai *mechanical ventricular dyssynchrony*, yang dapat memprediksi prognosis CRT, akan membantu hal tersebut.

Daftar Pustaka

1. Aronow WS. Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure. *Cardiology in Review* 2006; 14:108-24
2. Scow DT, Smith ED, Shaughnessy AF. Combination Therapy with ACE Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Heart Failure. *Am Fam Physician* 2003; 68:1795-8
3. Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: caveat medicus! *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:1145-8
4. Jeffery ME, Jessup M. The epidemiology of heart failure. In: Man Yu C, Hayes DL, Auricchio A. *Cardiac resynchronization therapy*. Massachusetts: Blackwell; 2006. p. 8-10
5. Haas GJ, Abraham W. Comprehensive pharmacologic management strategies for heart failure. In: Man Yu C, Hayes DL, Auricchio A. *Cardiac resynchronization therapy*. Massachusetts: Blackwell; 2006.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Pacing therapies in congestive heart failure II study group; Guidant Heart Failure

- Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109-16
7. Cazeau S, Leclercq C, Lvergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effect of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80
 8. Abraham W, Fisher W, Smith A, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53
 9. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman S. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40
 10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50
 11. Hunt S, Abraham W, Chin M, , Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).
 12. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M. Guidelines for the diagnosis and treatment for chronic heart failure (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment for chronic heart failure of European Society of Cardiology
 13. Lane RE, Chow AWC, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90:10-16
 14. Pitzalis M, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22
 15. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiology in Review* 2006;14: 108-24
 16. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078-84
 17. Kiès P, Bax JJ, Molhoek SG, Bleeker GB, Zeppenfeld K, Bootsma M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:1111-4.