

EDITORIALE

Fatti e misfatti nella terapia dello scompenso cardiaco mediante resincronizzazione ventricolare

Riccardo Cappato

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:155-159

Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia,
Policlinico San Donato, S. Donato M.se (MI)

Circa 5 milioni di persone che vivono negli Stati Uniti soffrono di insufficienza cardiaca (CHF) con un'incidenza annuale di circa 550.000 nuovi casi. Le stime indicano un continuo incremento di prevalenza dell'insufficienza cardiaca,¹ come risultato combinato del progressivo invecchiamento della popolazione e dei miglioramenti raggiunti nel trattamento delle sindromi coronariche acute (in Europa lo scompenso cardiaco colpisce 6 milioni di persone; in Italia 1.500.000 pazienti, 150.000 nuovi casi anno, 170.000 ricoveri/anno). Inoltre, tale patologia, nonostante i sostanziali benefici apportati dalle terapie farmacologiche, continua a essere caratterizzata da elevati tassi di morbilità e mortalità,² quest'ultima correlata a morte improvvisa o al progressivo aggravamento della cronica disfunzione ventricolare sinistra.

Numerosi trial in passato hanno dimostrato i benefici derivanti da un'ottimizzazione della terapia medica mediante l'utilizzo combinato di β -bloccanti,³⁻⁵ ACE-inibitori,⁶⁻⁹ antagonisti del recettore dell'angiotensina¹⁰⁻¹³ e anti-aldosteronici.^{14,15}

Tuttavia, nonostante i progressi raggiunti, la sola terapia farmacologica non ha mostrato risultati soddisfacenti in termini di riduzione di mortalità e di miglioramento della qualità di vita, senza tenere in considerazione la variabile percentuale di pazienti che presentano controindicazioni alle sopra citate terapie. Sulla base di queste osservazioni e nel tentativo di poter rallentare la variabile, ma inesorabile progressione della malattia, l'attenzione si è concentrata negli ultimi anni sulle possibilità offerte dalla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), anche in considerazione dell'elevato rischio di morte improvvisa nella sottopopolazione di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa su base ischemica.

Il razionale del pacing biventricolare si basa sull'alta prevalenza (27-53%) di disturbi di conduzione intraventricolare nei pazienti affetti da CHF^{16,17} e sulla conseguente incoordinazione di contrazione e rilassamento del ventricolo sinistro con peggioramento della cronica disfunzione sisto-diastolica; alcuni lavori avrebbero inoltre stabilito una correlazione positiva tra durata del QRS e mortalità (studio VEST),¹⁸ anche se osservazioni più recenti sembrerebbero ridimensionare l'effettivo valore prognostico di tale parametro. La terapia di resincronizzazione migliora quindi l'emodinamica car-

diaca sia ristabilendo un sincronismo intra- e inter-ventricolare sia ottimizzando il ritardo atrio-ventricolare, determinando pertanto incremento della gittata cardiaca, riduzione delle pressioni di riempimento e inoltre effetti benefici sull'assetto neuro-ormonale per mezzo di un ridimensionamento dell'attività del sistema adrenergico.¹⁹

Storicamente, il primo dispositivo dotato di funzione di pacing biventricolare fu impiantato nel 1994, mentre si dovette aspettare fino al 2001 per la definitiva approvazione della FDA statunitense. Da allora, numerosi trial clinici sono stati condotti allo scopo di dimostrare l'effettivo beneficio della resincronizzazione e i parametri clinico-strumentali che permettessero di identificare sottogruppi di pazienti identificabili come *non-responder* o, all'opposto, *best-responder*. Il PATH-CHF (PACING THERAPIES FOR CONGESTIVE HEART FAILURE),²⁰ il MUSTIC (MULTISITE STIMULATION IN CARDIOMYOPATHY)²¹ e il MIRACLE (MULTICENTER INSYNCRANDOMIZED CLINICAL EVALUATION)²² sono stati i primi studi randomizzati su larga scala finalizzati alla valutazione dell'effettivo impatto clinico della terapia di resincronizzazione.

I risultati, su un totale di 562 pazienti complessivamente arruolati, furono certamente incoraggianti in termini di miglioramento clinico: incremento statisticamente significativo, rispetto al gruppo di controllo, della classe NYHA, della tolleranza allo sforzo (6-minute walk test e VO₂ max), della qualità di vita (questionario Minnesota living with HF) e concomitante riduzione della frequenza di ospedalizzazione.

Tuttavia, il crescente, probabilmente non sempre giustificato, entusiasmo per questa forma di terapia in termini di impatto clinico non risultava in realtà suffragato da dati altrettanto confortanti in termini di riduzione della mortalità totale nella popolazione di pazienti affetti da CHF, soprattutto dopo la pubblicazione dei risultati del MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation II Trial),²³ che dimostrarono inequivocabilmente il beneficio, in termini di riduzione della mortalità, derivante dall'impianto del defibrillatore nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra su base ischemica.

Una metanalisi pubblicata nel 2003,²⁴ che prendeva in considerazione i principali trial sulla resincronizzazione (e che comprendeva i risultati degli studi In-Sync

ICD e CONTAK ICD) per un totale di 809 CRT (vs 825 no CRT), non dimostrò differenze significative di mortalità totale nei due gruppi (odds ratio 1,15; IC 95% 0,65-2,02); inoltre, gli studi erano gravati da follow-up troppo brevi. Tuttavia, questi risultati preliminari portarono a una revisione delle linee guida dell'AHA del 2002 sull'indicazione alla CRT che, in pazienti selezionati, appariva come indicazione di classe IIa.²⁹

Il COMPANION (COMPARISON OF MEDICAL THERAPY, PACING, AND DEFIBRILLATION IN CHRONIC HEART FAILURE), il cui arruolamento era iniziato già nel 2000, rappresentò il primo trial prospettico randomizzato multicentrico su un'ampia popolazione (n = 2200) di pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato di qualsiasi eziologia, finalizzato alla valutazione dell'impatto della CRT sulla mortalità (endpoint primario: combinazione di mortalità totale e ospedalizzazione per qualsiasi causa). Il trial fu terminato prematuramente nel 2002, su indicazione del Safety Board indipendente, dopo la randomizzazione di 1520 pazienti, in seguito alla dimostrazione del beneficio statisticamente significativo associato alla CRT da sola (riduzione del 20% dell'endpoint combinato mortalità totale/ospedalizzazione) e, soprattutto, associato alla terapia con defibrillatore (CRT-D) (riduzione del 36% dell'endpoint secondario: mortalità totale).²⁵ Tuttavia, nonostante il notevole contributo fornito dal COMPANION nella comprensione dei reali benefici correlati alla terapia di resincronizzazione e nonostante l'ampia numerosità della popolazione presa in considerazione, il trial sembrava presentare limiti di carattere metodologico: l'elevato crossover di pazienti tra i diversi gruppi (con generazione di un bias verosimilmente significativo), l'assenza di un'accurata analisi per sottogruppi di pazienti in relazione all'eziologia della cardiopatia sottostante e, soprattutto, la mancata inclusione di un gruppo di trattamento che prevedesse esclusivamente l'impianto del defibrillatore (non associato alla CRT), al fine di poter chiarire il contributo specifico dell'ICD in relazione agli endpoint dello studio.

Quest'ultimo punto poteva rappresentare effettivamente un limite sostanziale, soprattutto dopo la presentazione dei risultati preliminari dello studio SCD-HeFT (SUDDEN CARDIAC DEATH-HEART FAILURE TRIAL),²⁶ il più ampio (2521 pazienti inclusi) e più lungo (follow-up minimo di 2,5 anni) studio randomizzato di mortalità su pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e

ridotta frazione di eiezione, che dimostravano inequivocabilmente i benefici della terapia ICD in termini di riduzione del rischio di morte per ogni causa (endpoint primario). Inoltre, la sottoanalisi dell'endpoint primario del COMPANION relativamente alla sola mortalità evidenziava una riduzione del rischio di morte non significativa ($p = 0,06$), soprattutto se confrontato con il braccio CRT + ICD ($p = 0,003$); d'altra parte, il trial non era stato disegnato allo scopo di investigare le differenze tra l'utilizzo di dispositivi dotati unicamente di funzione di resincronizzazione e dispositivi con funzione associata di defibrillazione.

Il Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) trial, del quale sono stati recentemente pubblicati i risultati,²⁷ è uno studio multicentrico, randomizzato che si è proposto di confrontare l'efficacia, in termini di morbilità e mortalità, della sola terapia medica ottimale rispetto alla combinazione di terapia farmacologica e CRT (senza defibrillatore) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$), dissincronia meccanica documentata all'ecocardiogramma, evidenza all'ECG di ritardo di conduzione intraventricolare ($QRS > 120$ ms) e insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA III-IV).

I pazienti arruolati in 82 Centri europei, da gennaio 2001 a marzo 2003, sono stati 813; la durata media del follow-up è stata di 29,4 mesi; l'endpoint primario era rappresentato dalla combinazione mortalità totale-ospedalizzazione, mentre la sola mortalità costituiva un endpoint secondario (oltre alla valutazione di una serie di parametri clinico-strumentali). I risultati hanno dimostrato, al pari dei trial precedenti, gli effetti favorevoli della CRT su sintomi, qualità di vita e parametri strumentali di funzione ventricolare sinistra, nonché sulla frequenza di ospedalizzazione nel follow-up. Tuttavia, e questo dato è emerso come fatto nuovo rispetto agli altri studi sulla resincronizzazione, il CARE-HF ha dimostrato che la CRT riduceva significativamente il rischio di morte, come hanno mostrato chiaramente le curve di sopravvivenza (CRT vs terapia medica, $p < 0,002$).

Tale dato è risultato sovrapponibile a quello osservato nella popolazione CRT + ICD dello studio COMPANION e il beneficio era simile nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica e in quelli nei quali la disfunzione ventricolare sinistra non era secondaria a patologia

coronarica. Nello specifico, l'estrapolazione statistica derivante dall'andamento delle curve di sopravvivenza ha dimostrato che per nove dispositivi impiantati si potevano risparmiare un decesso e tre ricoveri per eventi cardiovascolari gravi, risultato sovrapponibile a quello ottenuto con la terapia β -bloccante (vs placebo) nella popolazione CHF dello studio CIBIS-II²⁸ che, insieme ad altri trial, ha certamente avuto grande peso nella pianificazione della gestione clinica dello scompenso cardiaco alla fine degli anni '90.

Possiamo quindi affermare che i risultati del CARE-HF e dei trial che lo hanno preceduto rivoluzioneranno le metodologie di gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, espandendo le indicazioni alla terapia di resincronizzazione e modificando le attuali linee guida ACC/AHA?²⁹ Certamente il contributo dei trial più recenti costituisce un valore aggiunto di fondamentale importanza nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nella gestione clinica dell'insufficienza cardiaca; tuttavia, come abbiamo visto, alcune riserve di carattere metodologico (ad es., l'elevata compliance all'impianto descritta nel CARE-HF probabilmente non è sovrapponibile a quella osservata nella realtà clinica) impongono, a nostro giudizio, un'analisi critica dei pur considerevoli risultati raggiunti. Inoltre, appare necessario uno studio prospettico, randomizzato, su vasta scala, che si proponga come obiettivo primario il confronto diretto tra impatto della resincronizzazione vs defibrillatore impiantabile sulla mortalità totale, anche in considerazione della reale pratica clinica che, come è ben noto a chi si occupa della gestione di questi pazienti, vede espandere sempre più l'indicazione al defibrillatore biventricolare a scapito dei pacemaker dedicati alla resincronizzazione, non solo nella popolazione affetta da cardiomiopatia dilatativa su base ischemica.

Inoltre, anche i più convinti ed entusiasti sostenitori della resincronizzazione non possono non tenere conto dei numerosi problemi aperti che richiedono ulteriori approfondimenti con studi controllati: un'analisi accurata costo-beneficio su vasta scala, l'identificazione e l'applicabilità clinica di metodologie strumentali di valutazione della funzione ventricolare sinistra con un grado di riproducibilità maggiore di quelle attuali (RM vs ecocardiografia), la reale correlazione tra entità del disturbo di conduzione elettrica e beneficio cli-

nico della CRT (durata del QRS pre- e post-impianto), l'effettiva importanza dell'ottimizzazione del VV delay, l'impatto clinico della resincronizzazione nella sottopopolazione di pazienti con fibrillazione atriale cronica, l'applicabilità della terapia nei pazienti con blocco di branca destra, i limiti di età (possiamo e dobbiamo impiantare anche in pazienti anziani o, all'opposto, nella popolazione pediatrica?) e la classe NYHA che potrà beneficiare maggiormente della CRT.

In ultima analisi, gli studi futuri dovranno permettere l'accurata identificazione dei pazienti best-responder alla resincronizzazione, anche al fine dell'ottimizzazione delle risorse, questione certamente prioritaria nella gestione di una patologia che presenta un quadro epidemiologico in continua crescita.

Bibliografia

1. Bonneaux L, et al. Estimated clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994;84:20-28.
2. Stewart S, et al. More malignant than cancer? Five-year survival following a first hospital admission for heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3:315-322.
3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
4. Packer M, et al.; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
5. Poole-Wilson PA, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;42:145-153.
9. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
10. Pitt B, et al.; the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-752.
11. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-1064.
12. Cohn JN, et al.; for the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
13. Pfeffer MA, et al.; for the CHARM Investigators. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
14. Pitt B, et al.; for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
15. Pitt B, et al.; for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
16. Shamin W, et al. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Eur Heart J* 1989;19:147.
17. Aaronson KD, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
18. Gottipaty VK, et al.; for the VEST Investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *JACC* 1999;33:145.
19. Leclercq C, et al. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *JACC* 2002;39:194-201.
20. Auricchio A, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *JACC* 2002;39:2026-2033.
21. Cazeau S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
22. Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
23. Moss AJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
24. Bradley DJ, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA* 2003;289:730-740.
25. Bristow MR, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
26. Bardy GH. *Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial*. American College of Cardiology. Late Breaking Clinical Trials I. March 8, 2004.

Fatti e misfatti nella terapia dello scompenso cardiaco mediante resincronizzazione ventricolare

27. Cleland GF, et al. The effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352:6-10.
28. CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
29. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article. *Circulation* 2002;106:2145-2161.

Indirizzo per la corrispondenza

Riccardo Cappato
Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia,
Policlinico San Donato
via Morandi, 30
20097 S. Donato M.se (MI)
Tel.: 02-52774450
Fax: 02-55603125