

EDITORIALE

IL COMPANION segna l'inizio dell'era dei "devices" nel trattamento dello scompenso cardiaco?

M.G. Bongiorni

G Ital Aritmol Cardioslim 2004;2:107-110

Direttore dell'Unità di Aritmologia, Dipartimento
CardioToracico

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Nell'ultimo decennio l'introduzione di terapie basate sull'uso di dispositivi impiantabili ha determinato una vera rivoluzione per quanto riguarda la terapia di molte patologie cardiache. Il defibrillatore automatico impiantabile (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD) si è dimostrato altamente efficace nel ridurre la mortalità aritmica e totale in popolazioni selezionate di pazienti; più recentemente la resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT) è stata proposta come terapia in grado di migliorare lo stato funzionale, sintomatologia e outcome dei pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato refrattario alla terapia medica ottimale.¹⁻⁴ Nell'era della "evidence-based medicine" queste nuove opzioni terapeutiche sono state sottoposte al vaglio di ampi trial controllati e randomizzati al fine di valutarne efficacia e rilevanza per la pratica clinica.

In particolare, diversi studi (MUSTIC,⁵ PATH-CHF,⁶ MIRACLE⁷) hanno dimostrato la fattibilità e l'efficacia della CRT nel migliorare lo stato funzionale e nel ridurre la sintomatologia dei pazienti con scompenso cardiaco refrattario; sulla base dei promettenti risultati di questi studi iniziali, altri trial sono stati disegnati per determinare l'impatto della CRT nel migliorare l'outcome in confronto con la terapia medica ottimale.

Il COMPANION⁸ trial è il primo studio di outcome sulla resincronizzazione ventricolare che è giunto alla pubblicazione di risultati definitivi; oltre a questo, esso riveste una particolare rilevanza in quanto si proponeva di valutare non solo l'impatto della CRT ma anche il possibile beneficio indotto dall'ICD in questa popolazione. A tale scopo pazienti con scompenso cardiaco avanzato (NYHA III-IV), FE% <35 e QRS ≥120 msec sottoposti a terapia farmacologica ottimizzata (β-bloccanti, ACE-inibitori o sartanici, diuretici e antialdosteronici) sono stati randomizzati in tre bracci di trattamento: un gruppo di pazienti continuava la terapia medica, mentre negli altri due veniva aggiunta la stimolazione biventricolare, ottenuta con impianto di pacemaker in un gruppo e di defibrillatore nell'altro. La randomizzazione nei tre bracci è avvenuta con un rapporto di 1:2:2 per ottenere nei due bracci CRT un potere statistico sufficiente ad analizzare gli endpoint secondari.

La possibilità di fornire una risposta a molte delle intriganti questioni sull'argomento ha indotto i pianifi-

catori dello studio a concepire un disegno abbastanza complesso considerando endpoint compositi; di conseguenza i risultati del trial si prestano a interpretazioni diverse e richiedono una lettura particolarmente attenta al fine di valutarne il reale significato.

Per quanto riguarda l'endpoint primario di morte oppure ospedalizzazione per ogni causa, il COMPANION ha mostrato l'efficacia dei dispositivi per resincronizzazione nel ridurre l'incidenza di eventi, indipendentemente dalla presenza delle funzioni antiaritmiche dell'ICD, in confronto con la sola terapia medica ottimizzata (Hazard Ratio 0,81 nel braccio CRT, HR 0,80 nel braccio CRT+ICD). Il rischio di morte o ricovero ospedaliero per cause cardiovascolari, che rappresentava un endpoint secondario, è risultato ridotto sia nel braccio CRT (HR 0,75) sia in quello CRT+ICD (HR 0,72) rispetto al gruppo di controllo. Entrambi questi risultati a un follow-up di 12 mesi evidenziano il favorevole impatto della resincronizzazione ventricolare sull'outcome della popolazione inclusa nello studio.

Gli endpoint secondari dello studio includevano la valutazione della mortalità globale. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità nei pazienti randomizzati nel braccio CRT+ICD (HR 0,64) nei confronti del gruppo di controllo trattato con la sola terapia medica, mentre nel braccio CRT, pur ottenendo una riduzione del rischio di eventi del 24%, non è stata raggiunta la significatività statistica (HR 0,76).

Lo studio ha quindi dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti che venivano sottoposti a impianto di un ICD biventricolare. La riduzione della mortalità in confronto alla CRT da sola conferma il peso che riveste la morte aritmica in una popolazione di pazienti affetti da compromissione della funzione ventricolare sinistra, pur in assenza di indicazioni definite all'impianto di defibrillatore. La letteratura fornisce una consistente quantità di dati che evidenziano che la morte aritmica è responsabile di una percentuale variabile tra il 33 e il 59% della mortalità totale nei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV e III rispettivamente.⁹ Assumendo un'efficacia della terapia con ICD nella riduzione della morte aritmica di almeno l'80%, come dimostrato dai principali trial pubblicati, il diverso outcome registrato tra i due bracci della terapia di resincronizzazione risulta pienamente giustificato.

L'effetto positivo sulla sopravvivenza rivestito dall'ICD in pazienti con funzione ventricolare significativamente compromessa era stato preannunciato dai dati degli studi di prevenzione primaria della morte improvvisa, ultimo dei quali il MADIT II.¹⁰ In aggiunta a tali dati, sono divenuti recentemente disponibili i risultati di due studi che forniscono ulteriori elementi per l'inquadramento del problema. Lo SCD-HeFT¹¹ ha dimostrato che la prevenzione primaria della morte aritmica con l'ICD in pazienti con grave compromissione della funzione ventricolare sinistra, indipendentemente dalla patologia cardiaca di base, migliora significativamente la sopravvivenza nei confronti del placebo o della terapia con amiodarone in un follow-up di 5 anni.

Lo studio DEFINITE¹² ha invece investigato l'impatto dell'ICD sull'outcome dei pazienti affetti da cardiomiopia dilatativa idiopatica grave ed extrasistolia ventricolare o episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta. In un follow-up medio di 29 mesi l'ICD si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di morte aritmica dell'80%, mentre l'incremento della sopravvivenza globale ha mostrato solo un trend favorevole, senza il raggiungimento della significatività statistica. Pur essendo difficile estrapolare dati provenienti da studi su popolazioni diverse, con differenti criteri di inclusione e durata di follow-up, è innegabile che la popolazione dei candidati alla CRT e quelle degli ultimi trial menzionati risultano in larga percentuale sovrapponibili. La parziale differenza tra le conclusioni dello SCD-HeFT e del DEFINITE è a mio avviso argomentabile con la diversa durata del follow-up pianificato. Si deve infatti rilevare che le curve di sopravvivenza dello SCD-HeFT mostrano una significativa divergenza solo dopo 18 mesi di follow-up e che quindi un periodo di osservazione molto più breve abbia impedito il raggiungimento di una significatività statistica nel DEFINITE.

Il risultato del COMPANION, aggiunto alle precedenti osservazioni, suggerisce un ampio uso di dispositivi per CRT dotati di possibilità di terapia della morte improvvisa.

Il COMPANION, però, fornisce molte altre conclusioni. Il conseguimento di un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale solo utilizzando dispositivi defibrillatori, a mio avviso, ha posto in ombra l'efficacia della CRT di per se stessa nel migliorare la prognosi dei pazienti sottoposti a tale terapia.

Il COMPANION segna l'inizio dell'era dei "devices" nel trattamento dello scompenso cardiaco?

Al contrario lo studio dimostra che, indipendentemente dalla possibilità di defibrillazione, i dispositivi per CRT sono risultati efficaci nel ridurre la mortalità o l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco refrattario. Tali obiettivi, endpoint secondari dello studio, sono stati conseguiti in modo sovrapponibile in entrambi i bracci della CRT (HR 0,66 per la CRT isolata, 0,60 per CRT+ICD).

Il mancato conseguimento di una sopravvivenza significativamente aumentata dal punto di vista statistico della CRT isolata non deve essere interpretato come l'inefficacia di questa terapia nel modificare l'outcome dei pazienti. Esso può essere dovuto a svariati fattori. In primo luogo gli studi pianificati fino ad oggi assumevano una mortalità della popolazione inclusa intorno al 25% per anno; tale dato risulta oggi obsoleto, visto che i trial recenti su pazienti affetti da scompenso cardiaco dimostrano in generale una migliore sopravvivenza. Tale dato, attribuibile senza dubbio ai successi conseguiti dalla terapia medica ottimizzata, può rendere il potere statistico degli studi insufficiente a determinare una reale differenza tra le diverse opzioni terapeutiche esaminate. In aggiunta, il periodo di follow-up previsto nello studio sembra essere troppo breve, sulla base dei suggerimenti dello SCD-HeFT, per verificare il beneficio netto della terapia in una popolazione che, come abbiamo appena osservato, sembra fortunatamente avere una sopravvivenza migliore di quanto in precedenza atteso.

Da ultimo vorrei sottolineare che il COMPANION è un trial concepito alla fine del decennio passato ed eseguito tra il 2000 e il 2002, quando il bagaglio di conoscenze riguardo la CRT era significativamente inferiore ad oggi. I pazienti inclusi nello studio sono stati selezionati solo in base a caratteristiche cliniche e con criteri ECG (durata del QRS >120 msec). Tale criterio potrebbe aver selezionato una percentuale di pazienti non responder alla CRT per assente o ridotta desincronizzazione inter- o intraventricolare. I criteri di selezione attualmente in uso, basati sulla diagnosi ecocardiografica¹³⁻¹⁶ di desincronizzazione ventricolare, sono probabilmente in grado di selezionare in modo molto più appropriato la popolazione che più beneficia della CRT.

In ogni caso, i risultati dei trial sulla CRT tuttora in corso, primo tra tutti il CARE-HF, forniranno ulteriori elementi per rispondere ai quesiti ancora aperti.

Un argomento sempre dibattuto è il rapporto costo/beneficio delle terapie che impiegano i devices, particolarmente attuale in tempi di risorse limitate da investire nella salute pubblica. Studi eseguiti nei Paesi anglosassoni hanno mostrato un rapporto costo/beneficio (in termini di spesa/anno di vita salvato) nettamente favorevole ai devices, rispetto a molte altre forme di terapia farmacologica e interventistica comunemente utilizzate nella pratica clinica e mai poste in discussione; se è vero che i devices presentano un alto costo iniziale, questo è controbilanciato dal beneficio clinico e dalla riduzione della spesa legata alle frequenti ospedalizzazioni.

In conclusione, il COMPANION ed i trial affini indicano quale è oggi la migliore terapia disponibile per i pazienti con scompenso cardiaco avanzato. È nostro compito quindi diffondere queste importanti acquisizioni tra i cardiologi clinici e i medici di base affinché il maggior numero di pazienti idonei alla terapia ne possa beneficiare.

Bibliografia

1. McAlister F, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141(5):381-390.
2. Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization: current state of art. *Circulation* 2004;109(3):296-299.
3. Auricchio A, Abraham W. Cardiac resynchronization therapy: current state of art: cost versus benefit. *Circulation* 2004;109(3):300-307.
4. Bradley D, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
5. Cazeau S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay (MUSTIC). *N Engl J Med* 2001;344(12):873-880.
6. Auricchio A, et al. Long term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay (PATH-CHF). *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):2026-2033.
7. Abraham W, et al. Cardiac Resynchronization in chronic heart failure (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
8. Bristow M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure (COMPANION). *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
9. Gullestad L, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure: a substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):463-468.
10. Moss AJ, Zareeba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.

11. SCD-HeFT trial results. *Late Break Trials. American College of Cardiology Congress 2004.*
12. Kadish A, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
13. Bax J, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91(1):94-97.
14. Bax J, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):1-9.
15. Pitzalis M, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1615-1622.
16. Sogaard P, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved

systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):723-730.

Indirizzo per la corrispondenza

Maria Grazia Bongiorni
Unità di Aritmologia
Dipartimento CardioToracico
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Via Paradisa, 2
56100 Pisa
Tel.: +39050995333-327
Fax: +39050995329
E-mail: m.g.bongiorni@med.unipi.it