- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



"L'INDUSTRIA INFORMA"

# La Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (CRT) riduce i ricoveri e la CRT con backup di defibrillazione (CRT-D) riduce la mortalità nello scompenso cardiaco cronico

# Risultati dello Studio COMPANION

M.R. Bristow (Co-Ch), A.M. Feldman (Co-Ch), L.A. Saxon, T. DeMarco, D. Kass, J. Boehmer, D. Mann, S. Singh, P. Carson, S. Krueger, F. McGrew, G. Botteron, L. Wagoner, for the COMPANION Investigators

G Ital Aritmol Cardiostim 2004;2:111-122

*Disclosures*: i Dr. Bristow, Saxon, Boehmer, Kass e Feldman hanno contratti di consulenza con Guidant (sponsor)

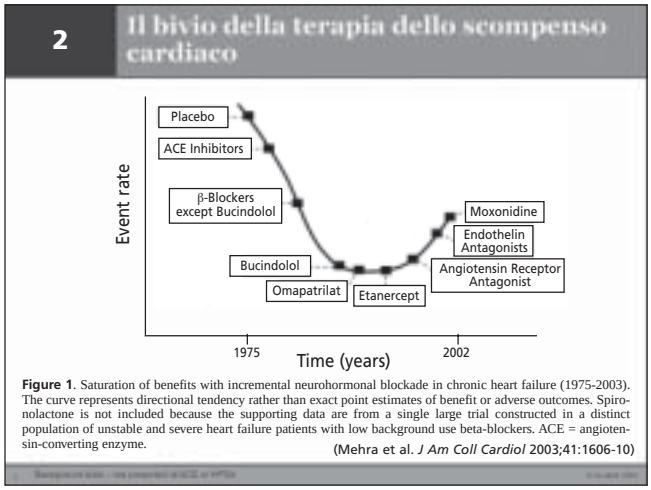
HFSA Late-Breaker September 24, 2003

Un decennio di sperimentazioni cliniche con la "terapia di resincronizzazione cardiaca" (CRT), definita anche stimolazione biventricolare, ha dimostrato benefici significativi in termini di attività fisica e qualità di vita nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e dissincronia inter- o intraventricolare avanzate. Tuttavia, non è stato stabilito l'effetto della CRT su mortalità e ospedalizzazioni. Lo studio COMPANION è la prima sperimentazione ad analizzare i risultati della CRT su questi endpoint. La sperimentazione è stata finanziata con una sovvenzione alla ricerca di Guidant Corporation.

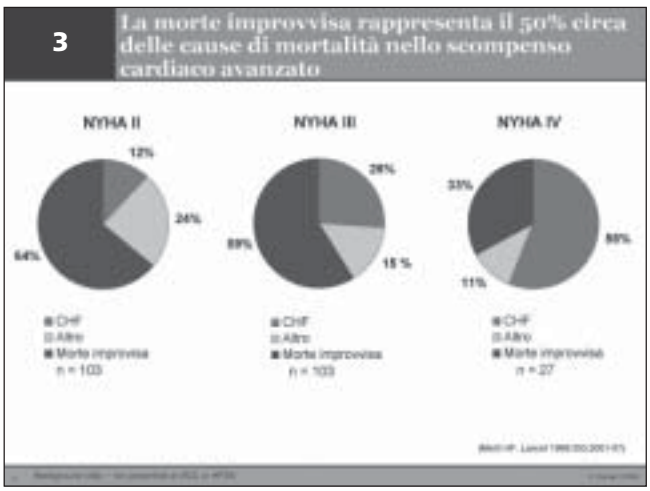
Questa serie di diapositive presenta le informazioni di base, il progetto, le caratteristiche dei pazienti e i risultati dello studio COMPANION. Lo studio è stato presentato per la prima volta durante la sessione "New breaking clinical trials" all'ACC (Chicago, 31 marzo 2003); i risultati definitivi sono stati presentati al congresso "Heart Failure Society of America" a Las Vegas il 24 settembre 2003. Le diapositive a seguire riflettono i risultati definitivi pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine* (Bristow M et al., in stampa). Le diapositive indicate con la nota a piè di pagina "diapositiva informazioni di background", sono diapositive supplementari, destinate a fornire ulteriori informazioni di base, ma che non erano parte della presentazione originale ACC o di quella HFSA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32

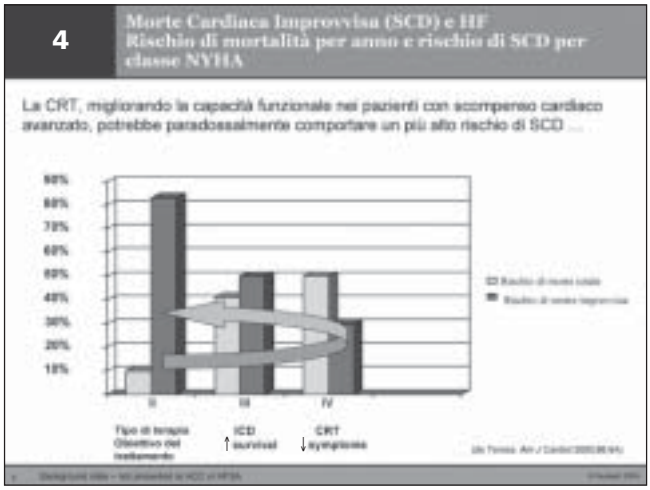




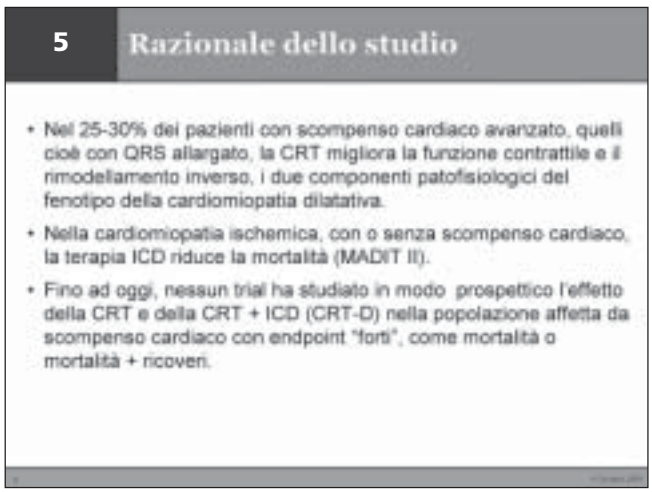

Il trattamento dello scompenso cardiaco si è molto evoluto dal 1975 alla fine del XX secolo. Dopo i successi di ACE-inibitori e β-bloccanti in studi quali CIBIS II, CONSENSUS, COPERNICUS, MERIT-HF e SOLVD, recentemente gli studi sui farmaci non hanno dimostrato miglioramenti significativi in pazienti con scompenso cardiaco. Ad esempio, trial come BEST, FIRST, PRIME II, MACH-1, OPTIME-CHF e VESNARINONE sono risultati neutri o con il gruppo in trattamento che andava peggio del placebo.
In questa diapositiva, come vedremo meglio anche più avanti, la CRT mostra un miglioramento dei risultati nel trattamento dei pazienti scompensati paragonabile solo a quello ottenuto in passato da classi di farmaci quali diuretici, β-bloccanti e ACE-inibitori. Inoltre, questo miglioramento è ottenuto aggiuntivamente alla terapia medica ottimale attuale.




Come mostrato dai risultati dello studio MERIT-HF, il rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) è significativo in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca, qualunque sia la classe NYHA. Inoltre, i pazienti in classe NYHA II e III hanno un rischio di morte per SCD relativamente più alto, mentre l'insufficienza cardiaca è la causa di mortalità dominante nei pazienti in classe NYHA IV.




Questa diapositiva fornisce alcune informazioni di background sullo studio COMPANION. Il beneficio primario della CRT, dimostrato fino a oggi in pazienti appropriatamente selezionati, è stato la riduzione dei sintomi di scompenso, rappresentato da un miglioramento della classe NYHA. La terapia ICD, d'altra parte, ha prodotto un miglioramento significativo della sopravvivenza.
L'ipotesi è che se si combinano CRT e ICD, come mostrato in questa figura, la CRT migliora la classe NYHA, comportando un minor rischio di mortalità, ma un maggior rischio di morte improvvisa; l'aggiunta del supporto ICD proteggerebbe di conseguenza molti di questi pazienti dalla morte improvvisa. L'inclusione nel progetto dello studio COMPANION di entrambi i bracci solo CRT e CRT-D permette la valutazione di questa ipotesi.

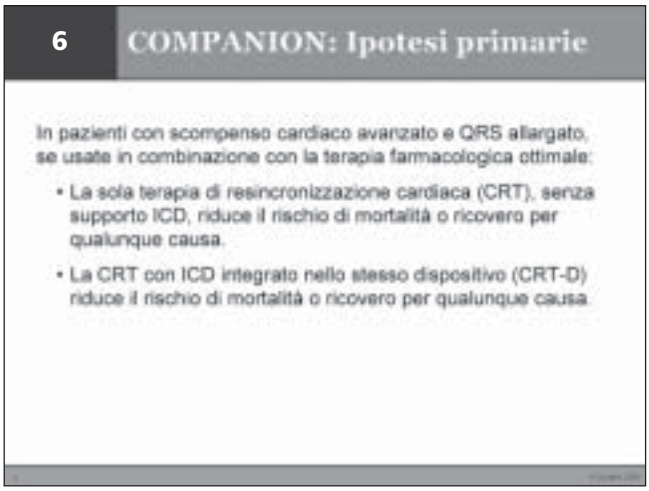



L'insufficienza cardiaca avanzata continua a rappresentare un grave problema, nonostante i grandi progressi nel trattamento medico, in particolare con β-bloccanti e ACE-inibitori. L'incidenza in Europa occidentale è simile a quella negli Stati Uniti. L'insufficienza cardiaca avanzata (NYHA III-IV) è associata a mortalità elevata e a costi estremamente elevati, dovuti alle frequenti riospedalizzazioni, di solito in condizioni di "terapia intensiva" ed estremamente costose.
La terapia farmacologica standard ha dimostrato di migliorare i sintomi e di ritardare la progressione del rimodellamento cardiaco. La CRT ha dimostrato un miglioramento della capacità di esercizio e un effet-

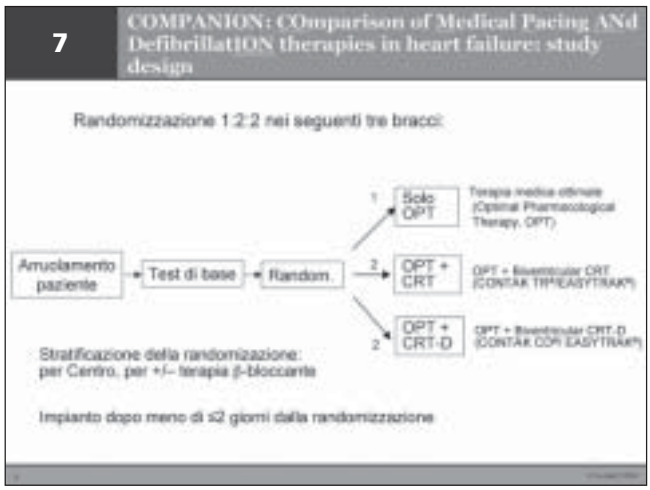
- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



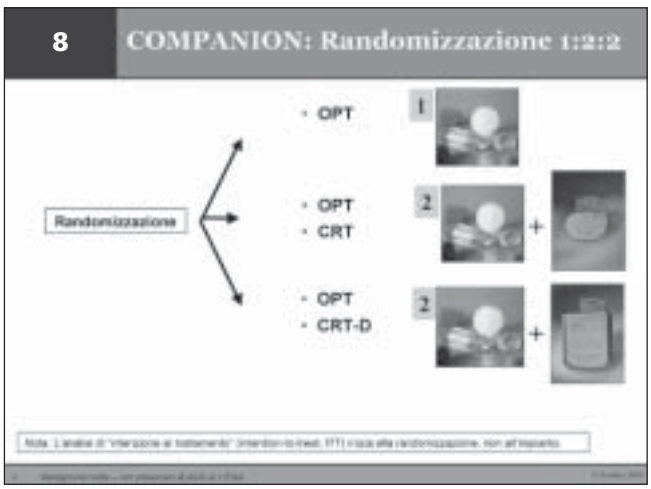
to positivo sul rimodellamento cardiaco. Ciò è dovuto all'effetto della CRT sull'attivazione neuro-ormonale e sui volumi vascolari. La capacità della CRT di modulare l'attività elettrica del cuore ha fornito un impatto fondamentale aggiuntivo all'OPT.
Il 30% circa di tali pazienti è notoriamente affetto da dissincronia interventricolare, cioè mancanza di sincronia tra i ventricoli destro e sinistro. In questi pazienti, la stimolazione di entrambe le camere cardiache (terapia di resincronizzazione cardiaca, CRT) ha dimostrato di risincronizzare il lato destro e quello sinistro del cuore, con un miglioramento significativo di sintomi, stato funzionale e qualità di vita. I risultati sono stati inoltre confermati a medio termine sia sull'efficacia di pompa sia sul rimodellamento inverso.
Nei pazienti con pregresso infarto del miocardio e disfunzione ventricolare sinistra, molti dei quali in scompenso, lo studio MADIT II ha mostrato che la terapia con defibrillatore impiantabile (ICD) riduce significativamente la mortalità per tutte le cause.
L'alta mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata deriva sia da morte cardiaca improvvisa (dovuta a tachiaritmie ventricolari) sia da morte dovuta a progressione dello scompenso cardiaco. Prima di COMPANION, non vi è stata alcuna sperimentazione che investigasse l'effetto della CRT e della CRT-D sulla mortalità e sull'ospedalizzazione in tali pazienti.




L'ipotesi primaria dello studio COMPANION è che nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata (classe NYHA III-IV) e dissincronia ventricolare (QRS largo) in terapia farmacologica ottimale (OPT):
- la sola CRT (senza supporto ICD) riduce il rischio di mortalità o ricovero per qualunque causa;
- la CRT con ICD integrato nello stesso dispositivo (CRT-D) riduce il rischio di mortalità o ricovero per qualunque causa.




Il COMPANION è uno studio prospettico, parallelo, randomizzato a tre bracci, che confronta la terapia medica ottimale (OPT) con OPT+CRT e OPT+CRT-D.
CRT significa solo CRT, senza il backup ICD; CRT-D indica CRT con ICD incorporati nello stesso dispositivo.
In questa diapositiva vengono mostrate le fasi dello studio. Dopo l'arruolamento dei pazienti corrispondenti ai criteri di inclusione/esclusione, i pazienti stessi vengono sottoposti alle prove di base, con ottimizzazione della terapia medica (durante questa fase normalmente alcuni pazienti lasciano lo studio, a causa del miglioramento della loro classe NYHA e quindi alla non corrispondenza ai criteri di inclusione).
La randomizzazione è 1:2:2 tra i gruppi OPT, CRT e CRT-D, rispettivamente. La ragione della randomizzazione 1:2:2 è di assicurare un numero di pazienti sufficiente nei due gruppi CRT per poter analizzare gli endpoint secondari dello studio.
A scopo di analisi successiva, i pazienti sono stati stratificati in due modi: a) per Centro investigatore; b) a seconda che fossero o meno in grado di tollerare la terapia con β-bloccanti, così da assicurare che l'uso di β-bloccanti fosse simile al momento della randomizzazione nei tre gruppi.

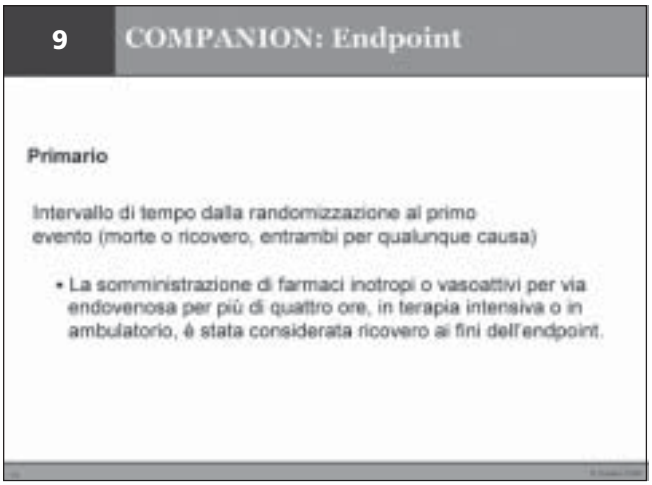



Questa diapositiva ripete il progetto studio precedente, ma richiama l'attenzione su un importante aspetto dello studio: l'analisi degli endpoint dello studio inizia al momento della randomizzazione ("in-

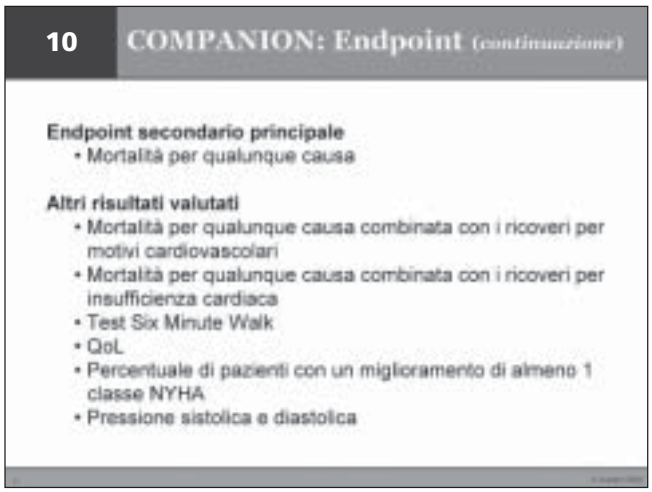
- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



tenzione al trattamento", *intention-to-treat* – ITT) . Tutto ciò per superare le obiezioni agli studi CRT precedenti, in cui l'analisi era generalmente un'analisi "in trattamento", cioè che iniziava nel momento in cui ai pazienti erano stati impiantati con successo i sistemi CRT. Pertanto, in COMPANION, qualsiasi questione sulla morbilità e sulla sicurezza associata all'impianto di CRT o CRT-D è stata registrata sin dal momento della randomizzazione.
I pazienti hanno ricevuto dispositivi forniti per lo studio da Guidant Corporation. I pazienti randomizzati solo per CRT hanno ricevuto l'elettrocatetere EASYTRAK e il pacemaker biventricolare CONTAK TR; quelli randomizzati per CRT-D hanno ricevuto l'elettrocatetere EASYTRAK e il pacemaker/defibrillatore biventricolare CONTAK CD.




L'endpoint primario dello studio COMPANION è la dimostrazione del fatto che la CRT, con o senza supporto ICD, produca una riduzione significativa dell'intervallo di tempo al primo evento (mortalità o prima ospedalizzazione) nella popolazione di pazienti HF definita.
*NOTA:* con ospedalizzazione si intende qualunque causa di ospedalizzazione; inoltre, per tutti e tre i gruppi di pazienti, è stato analizzato il numero di ricoveri dovuti specificatamente a scompenso cardiaco per oltre 4 ore in un ambiente di terapia d'urgenza, con necessità di farmaci vasoattivi.




Gli endpoint secondari del COMPANION hanno esaminato mortalità (non combinata con i ricoveri come nell'endpoint primario) e morbilità cardiaca (ospedalizzazioni per ragioni cardiovascolari e per scompenso cardiaco); inoltre, hanno esaminato e confrontato la capacità di esercizio massimale dei pazienti nei tre bracci. Il cambiamento nel picco di ossigeno ($VO_{2max}$) di base e al controllo al 6° mese è stato registrato in un sottostudio separato, così come le misure di pressione sistolica e diastolica. Sono stati inoltre registrati i dati relativi a esercizio submassimale (*6 minute walk*), qualità di vita secondo il punteggio del questionario Minnesota Living with HF e percentuali di miglioramento della classe NYHA dei pazienti.

Come indicato in precedenza, l'analisi è stata condotta sulla base dell'"intenzione al trattamento", cominciando al momento della randomizzazione, con il primo follow-up effettuato in questo momento; tale follow-up comprendeva l'analisi degli endpoint primario e secondario dello studio, nonché dell'efficacia e della sicurezza del sistema CRT o CRT-D (monitoraggio degli effetti collaterali avversi).
Il confronto OPT rispetto a OPT + CRT è stato verificato a un livello di significatività di 0,02 (doppia), mentre quello OPT rispetto a OPT + CRT-D a un livello di significatività di 0,03 (doppia). Pertanto, il livello di significatività generale sarà p = 0,05.
Per l'endpoint primario, si è presupposto che ci sarebbe stata un'incidenza del 40% di morte o di prima ospedalizzazione nel gruppo OPT e che CRT (sola o con il supporto di ICD) l'avrebbe ridotta del 25% (ovvero, passando dal 40% al 30%), con una potenza >90%. La dimensione del campione (n = 2200) è stata calcolata sulla base del presupposto di una mortalità del 24% a 1 anno nel gruppo OPT, presumendo una riduzione del 25% in entrambi i gruppi con dispositivo. I calcoli per la dimensione del campione hanno inoltre presupposto che per il sistema CRT si sarebbe riscontrato un tasso di impianti non riusciti del 10% e una percentuale di complicanze pari al 5%.
Le linee guida per l'interruzione dello studio erano basate sul metodo di O'Brien-Fleming,[1] implementato da Lan e DeMets,[2] con i limiti critici corretti per l'analisi ad interim.

[1] O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-556.
[2] Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:649-653.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



**12 COMPANION: Criteri di inclusione**

- Classe NYHA III o IV
- Ritmo sinusale normale
- QRS ≥120 ms, PR >150 ms
- LVEF ≤35%, LVEDD ≥60 mm
- *Terapia Medica Ottimale* (OPT)
  - β-bloccanti (per almeno 3 mesi)
  - Diuretici, ACE-I/ARB, spironolattone (1 mese)
  - ± Digitale
- Almeno un ricovero per HF (o equivalente) negli ultimi 12 mesi, ma non nell'ultimo mese

Secondo i criteri di inclusione, i pazienti dovevano essere in classe NYHA III o IV al momento dell'arruolamento, presentare una FE ventricolare sinistra <0,35, una larghezza del QRS >120 ms e un diametro telediastolico del ventricolo sinistro >60 mm. Tutti i pazienti dovevano essere trattati con "terapia medica ottimale" (OPT), fatta eccezione per controindicazioni o intolleranza. L'OPT consisteva in β-bloccanti somministrati per almeno 3 mesi precedenti l'arruolamento e diuretici, ACE-inibitori (o bloccanti dei recettori dell'angiotensina) e spironolattone. L'impiego della digossina è stato lasciato alla discrezione dei ricercatori, così come il dosaggio effettivo degli altri farmaci per HF.
Un requisito molto importante, abbastanza unico per questo genere di studio, era che i pazienti dovevano presentare almeno un'ospedalizzazione documentata per HF entro i 12 mesi precedenti l'arruolamento (ma non nell'ultimo mese precedente l'arruolamento). Questa condizione rigorosa potrebbe essere una delle principali spiegazioni per il tasso di eventi superiore a quello previsto (si vedano i risultati nelle successive diapositive).

**13 COMPANION: Dimensione e scopo dello studio**

- 1520 pazienti randomizzati
- 128 Centri negli USA (in media 12 pazienti/Centro)
- Durata dello studio: 34 mesi (gennaio 2000-novembre 2002)
- Follow-up medio 16 mesi/paziente
- Analisi dei dati e coordinamento: U. Wisconsin
- Supporto economico: Guidant Corporation

I 1520 pazienti randomizzati provengono da 128 Centri, che hanno arruolato in media 12 pazienti ciascuno. Lo studio è durato poco meno di 3 anni, con un follow-up medio per paziente di 16 mesi. L'analisi dei dati è stata eseguita da un Comitato di analisi dei dati indipendente e il coordinamento dei dati da un'organizzazione di ricerca clinica indipendente, che riferiva solo al Comitato di analisi dei dati dello studio.

I costi generali per lo studio e per i dispositivi CRT/CRT-D sono stati sostenuti con una donazione di Guidant Corporation.

**14 COMPANION: Monitoraggio sequenziale e termine dello studio**

- Il primo paziente è stato arruolato il 20 gennaio 2000
- Il 18/11/2002 il Comitato indipendente di monitoraggio dello studio (DSMB) ha raccomandato al Comitato direttivo dello studio (SC) di interrompere l'arruolamento in quanto:
  - Era stato raggiunto il numero di eventi previsto
  - I limiti di efficacia prespecificati per l'endpoint primario erano stati superati (CRT-D) o raggiunti (CRT), e il limite di efficacia per la mortalità era stato superato (CRT-D)
- Il SC dello studio ha interrotto l'arruolamento dei pazienti il giorno 18/11/2002 (n = 1520) e tutti i follow-up di efficacia nel dicembre 2002

Il primo paziente è stato randomizzato nel gennaio 2000 e l'arruolamento è stato terminato in data 18 novembre 2002, dopo raccomandazione della Commissione di monitoraggio di sicurezza dati indipendente (DSMB) allo Steering Committee (SC). Tutti i follow-up di efficacia sono stati interrotti 13 giorni dopo.
Le raccomandazioni del DSMB sono state fatte dopo due importanti considerazioni. Innanzitutto, in relazione al tasso di eventi ipotizzato, le aspettative erano di terminare la sperimentazione una volta raggiunta la quota di 1000 eventi registrati nel gruppo di controllo (solamente OPT). La sperimentazione è stata terminata con un numero di eventi di poco inferiore a quello sopra indicato (941), a causa di un tasso di eventi di gran lunga superiore a quello previsto, fatto questo che ha permesso la conclusione della sperimentazione prima del raggiungimento del target di arruolamento stimato. Quindi, sono stati necessari solamente 1520 pazienti randomizzati invece dei 2200 previsti.
In seconda analisi, come sopra illustrato, i limiti prespecificati sono stati raggiunti o superati per l'endpoint primario (mortalità o prima ospedalizzazione per qualunque causa) in entrambi i gruppi trattati (CRT e CRT-D), nonché per il gruppo CRT-D in merito alla mortalità generale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



**15 COMPANION: Raccolta dei dati**

Tempi medi di follow-up:

- OPT = 14,8 mesi
- CRT = 16,5 mesi (p = 0,03 vs OPT)
- CRT-D = 16,0 mesi (p = 0,13 vs OPT)

Completezza dei dati di mortalità:

- OPT = 96%
- CRT = 99%
- CRT-D = 99%

Il follow-up medio è stato superiore a 14 mesi in ciascuno dei tre gruppi. Durante lo svolgimento dello studio, un numero imprevisto e cospicuo di pazienti si è ritirato dal braccio di controllo (OPT) per avere un dispositivo per il trattamento delle aritmie o dello scompenso disponibile sul mercato. Per mitigare il numero di ritiri dallo studio, il gruppo statistico e lo Steering Committee hanno proposto e implementato un processo in cui i pazienti ritirati hanno firmato un consenso a raccogliere i dati relativi allo stato vitale e alle ospedalizzazioni fino alla fine dello studio. I pazienti ritirati senza eventi precedenti, di cui non si è saputo il decesso o per i quali le informazioni relative alle ospedalizzazioni post-ritiro non potevano essere recuperate tramite il processo di ri-consenso, sono stati esclusi al momento del ricovero elettivo per l'impianto del dispositivo o alla data dell'ultimo contatto. Per la mortalità, i pochi pazienti in cui lo status vitale alla fine dello studio non poteva essere ottenuto sono stati esclusi a partire dalla data dell'ultimo contatto. Tutte le analisi sono state interrotte al momento di un trapianto cardiaco. La percentuale di raccolta dei dati di mortalità, alla fine, è stata del 96%, 99% e 99%, rispettivamente, nel braccio OPT, CRT e CRT-D.

**16 COMPANION: Caratteristiche della popolazione selezionata (totale 1520 pazienti randomizzati)**

| Parametro | OPT n = 308 | CRT n = 617 | CRT-D n = 595 | Valori di p OPT/CRT | Valori di p OPT/CRT-D |
|---|---|---|---|---|---|
| Età (anni) | 68 | 67 | 66 | 0,12 | 0,14 |
| Sesso maschile (%) | 69 | 67 | 67 | 0,70 | 0,73 |
| Classe NYHA III (%) | 82 | 87 | 86 | 0,05 | 0,12 |
| Presenza di HF (anni) | 3,6 | 3,7 | 3,5 | 0,88 | 0,43 |
| LVEF (%) | 22 | 20 | 22 | 0,08 | 0,47 |
| Durata QRS (ms) | 158 | 160 | 160 | 0,17 | 0,10 |
| CMP ischemica (%) | 59 | 54 | 55 | 0,14 | 0,23 |
| LBBB (%) | 70 | 69 | 73 | 0,84 | 0,32 |
| RBBB (%) | 9 | 12 | 10 | 0,10 | 0,48 |
| ACE-I (o ARB) (%) | 69 (89) | 70 (89) | 69 (90) | 0,75 (0,93) | 0,90 (0,66) |
| β-bloccanti (%) | 66 | 68 | 68 | 0,54 | 0,68 |
| Spironolattone (%) | 55 | 53 | 55 | 0,66 | 0,94 |

I 1520 pazienti randomizzati nei tre segmenti avevano profili molto simili. Come si comprende dalla diapositiva, rappresentavano un gruppo di pazienti molto malati, a rischio elevato, con FEVS media del 22,5%, in classe NYHA III e IV per l'85% e il 15%, rispettivamente. L'età non era particolarmente avanzata (media di 66 anni). Le cardiomiopatie non ischemiche interessavano il 44% dei pazienti.

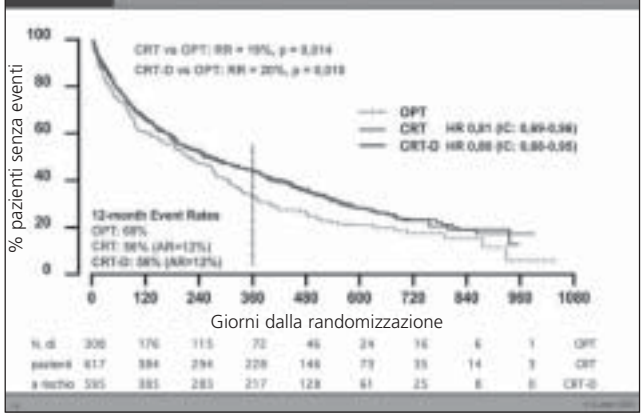
**17 COMPANION: Terapia medica**

| Farmaci* | Pazienti randomizzati (n = 1520) |
|---|---|
| ACE-I (o ARB)† (%) | 90 |
| β-bloccanti (%) | 68 |
| Spironolattone (%) | 55 |

*Nessuna differenza significativa nella terapia medica tra OPT, OPT+CRT, OPT+CRT-D
†ACE-I: Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors; ARB: Angiotensin Reception Blockers

La compliance ai requisiti del protocollo in merito alla "terapia farmacologia ottimale" è stata eccellente e molto simile tra i pazienti dei tre gruppi randomizzati. A quasi tutti i pazienti sono stati somministrati ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiontensina; oltre 2/3 hanno ricevuto β-bloccanti, che non sono stati somministrati a coloro che presentavano controindicazioni o intolleranze documentate a questi farmaci. In base alle nostre informazioni, questa è la compliance più alta ai β-bloccanti tra tutti gli studi condotti sulla CRT fino a oggi.

**18 COMPANION: Endpoint primario – mortalità o ospedalizzazioni per qualunque causa**

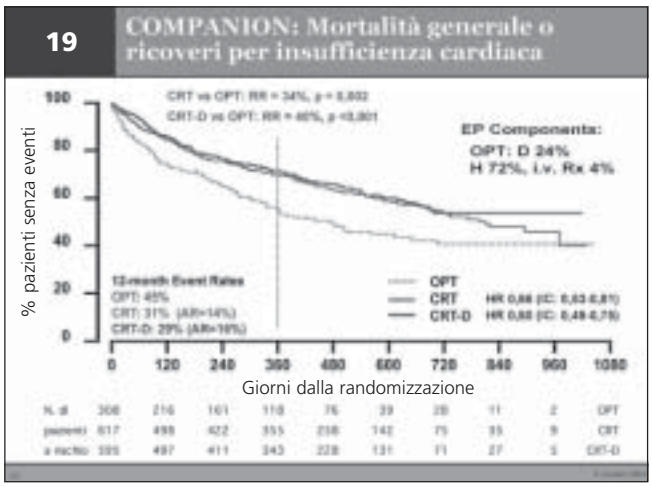



Per l'endpoint primario, costituito dalla combinazione di decesso o prima ospedalizzazione (entrambi gli eventi includendo tutte le cause di decesso o prima ospedalizzazione), le curve di Kaplan-Meier mostrano che entrambi i gruppi con dispositivo, solo CRT e CRT-D, presentavano un rischio significativamente ridotto rispetto al gruppo OPT. Per ogni gruppo con dispositivo, questo rischio si è ridotto del 20% circa, con valori di p estremamente significativi (p = 0,010 CRT-D vs OPT e p = 0,014 CRT vs OPT).

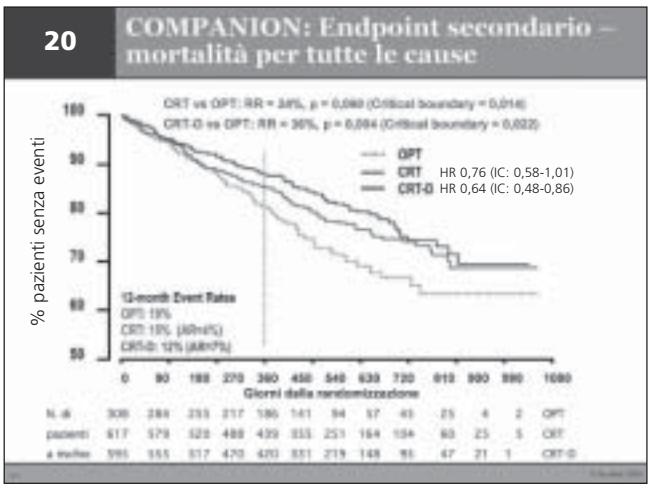
Fattore importante, l'incidenza dell'endpoint primario ha raggiunto il 68% a un anno di follow-up nel gruppo OPT (rispetto al 40% ipotizzato all'inizio dello studio). Questo tasso di eventi superiore alle previsioni, insieme al forte effetto del trattamento di CRT e CRT-D, spiega perché lo studio ha potuto terminare con una dimensione del campione inferiore ai 2200 individui ipotizzati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32

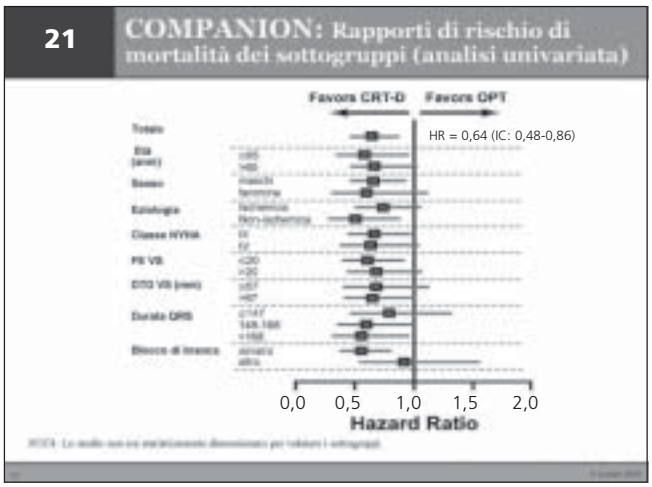





Questa diapositiva illustra come l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca sia stata il primo fattore a contribuire all'endpoint primario, costituendo quasi i tre quarti degli eventi. Analogamente alla diapositiva precedente sull'endpoint primario, le curve secondo Kaplan-Meier mostrano che entrambe CRT e CRT-D hanno conseguito riduzioni simili per questo endpoint rispetto a OPT. Nel gruppo OPT, la percentuale di eventi (mortalità o prima ospedalizzazione per HF) ha raggiunto il 45% a un follow-up di 12 mesi, mentre questo valore è stato ridotto di oltre un terzo sia nel gruppo solo CRT sia in quello CRT-D, con alta significatività statistica (p = 0,001 in entrambi i casi). La riduzione del rischio assoluto è stata del 14% per la CRT e del 16% per la CRT-D.
Poiché l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in un ambiente di terapia d'urgenza rappresenta una tipologia estremamente costosa di ospedalizzazione, queste riduzioni estremamente significative di tale ospedalizzazione dovrebbero tradursi in un risparmio significativo dei costi. Ciononostante, dovremo attendere i sottostudi ufficiali per conoscere il reale contributo in termini di costo-efficacia di CRT e CRT-D.
Per quanto riguarda l'altro endpoint secondario, l'incidenza combinata di mortalità o ricoveri cardiovascolari ha raggiunto il 60% a un anno nel braccio OPT ed è stata significativamente ridotta in entrambi i bracci trattati: del 25% per la CRT (p = 0,002) e del 28% per la CRT-D (p = 0,001).




Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. L'incidenza di mortalità a 1 anno è del 19% circa nel gruppo OPT, del 15% nel gruppo solo CRT e del 12% nel gruppo CRT-D. La riduzione del 24% di mortalità nel braccio CRT rispetto a OPT non ha conseguito una rilevanza statistica (p = 0,06), ma lo studio non era dimensionato per dimostrare ciò. D'altra parte, l'inclusione del supporto ICD nel sistema CRT (CRT-D) ha determinato una riduzione altamente significativa del 36% (p = 0,004) di mortalità rispetto a OPT.
Questa riduzione nella mortalità generale è in linea con i risultati delle sperimentazioni ICD nella prevenzione primaria: MADIT 54%, MUSTT 51%, MADIT II 31%. È importante notare che tutte queste sperimentazioni sono state ristrette ai pazienti affetti da cardiomiopatia ischemica (precedente infarto miocardico), laddove COMPANION ha incluso il 43% dei pazienti con cardiomiopatia *non ischemica*. L'analisi del sottogruppo (prossima diapositiva) mostra che il beneficio in termini di mortalità di CRT-D è stato simile in entrambi i sottogruppi, ischemico e non ischemico.

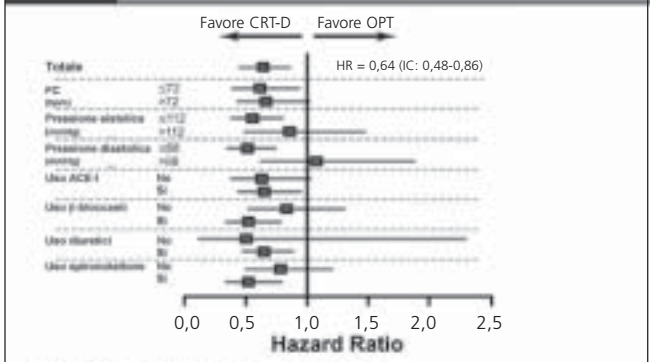



L'analisi dei diversi sottogruppi illustrata da questa diapositiva indica che i risultati di COMPANION sono stati uniformi per tutti i sottogruppi analizzati. In altre parole, dal punto di vista dell'impatto sulla mortalità generale, la CRT-D ha esercitato un grado di beneficio molto simile per tutti i sottogruppi. L'entità del beneficio in termini di sopravvivenza con la CRT-D sembra dipendere dalla durata del QRS, sebbene non in termini statisticamente significativi. Il rapporto generale di rischio per CRT-D rispetto a OPT è stato di 0,64 (mostrando una riduzione nel rischio di mortalità del 36%) e questo rapporto di rischio è rimasto molto simile per tutti i sottogruppi.
Focalizzando nuovamente l'attenzione sui pazienti con eziologia non ischemica rispetto a quelli con un'eziologia ischemica (rispettivamente 43% rispetto a 57%), il beneficio sulla mortalità della CRT-D è stato simile in entrambi i sottogruppi, ischemico e non ischemico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32

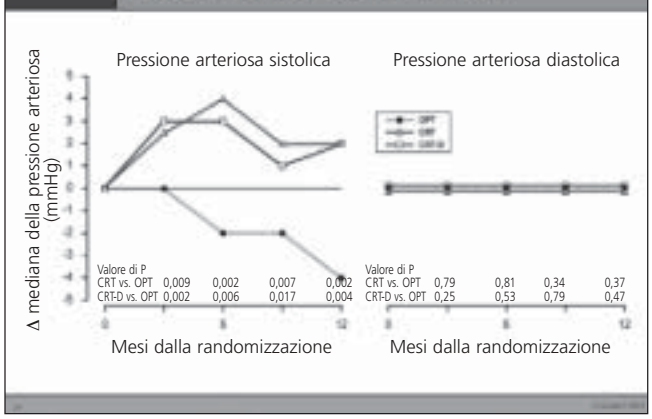


**22** **COMPANION: Rapporti di rischio di mortalità dei sottogruppi (analisi univariata)**




Il messaggio principale dell'analisi dei sottogruppi è dimostrare la consistenza del beneficio in termini di sopravvivenza della CRT-D vs OPT. Inoltre, i pazienti che assumono β-bloccanti e spironolattone sembrano trarre maggiore beneficio dalla CRT-D nella sopravvivenza rispetto a quelli che non li assumono; ciò mostra il beneficio sinergico della combinazione di CRT-D con questi farmaci.

**23** **COMPANION: Modifiche della pressione sanguigna arteriosa (mediane)**




La CRT ha avuto un effetto rilevante sulla funzione di pompa del cuore, come rappresentato dall'incremento nella pressione sistolica vs OPT. Tuttavia, la pressione diastolica è rimasta invariata, il che significa che la CRT migliora la funzione di pompa del cuore senza peggiorare la sua capacità di riempirsi. Un altro aspetto importante di questa diapositiva è nella curva OPT, che mostra la storia naturale della malattia di questi pazienti in assenza di CRT o CRT-D. In altre parole, le terapie CRT e CRT-D potrebbero ottenere il risultato di prevenire il deterioramento della funzione di pompa.

Due commenti su possibili obiezioni:

1. *"La pressione sistolica è incrementata in entrambi i bracci CRT e CRT-D, confrontata con la diminuzione nel braccio OPT"*. È importante sottolineare che qualsiasi effetto farmacologico era atteso uguale nei diversi gruppi, in quanto i gruppi hanno ricevuto lo stesso trattamento farmacologico. L'incremento della pressione sistolica è correlabile a un aumento della perfusione, consistente con gli effetti noti della CRT.

2. *"La caduta nella pressione sistolica è stata causata dall'effetto dei β-bloccanti sulla frequenza cardiaca; la CRT ha corretto la bradicardia, compensando quindi la pressione sistolica"*. Non è un'ipotesi corretta, in quanto i pazienti erano stimolati in modalità VDD (atrioguidata), che è una modalità di stimolazione che rispetta il ritmo sinusale del paziente. L'incremento della pressione sistolica è quindi dovuto a fattori diversi dalla frequenza cardiaca.

**24** **COMPANION: Dati di impianto ed eventi avversi (AE)**

| Parametro | OPT | OPT + CRT | OPT + CRT-D |
|---|---|---|---|
| Successo dell'impianto (%) | – | 87 | 91 |
| Durata dell'impianto (min) | – | 164 | 176 |
| Eventi avversi da moderati a severi (% del totale dei pazienti) (morti in relazione all'impianto) | – | 9,9% (5 morti) | 8,6% (3 morti) |
| Mortalità a 30 giorni (%) dalla randomizzazione | 1,0 | 1,8 | 1,2 |

L'89% circa dei pazienti randomizzati alla CRT (sola o con ICD) è stato sottoposto con successo all'impianto del dispositivo. In caso di insuccesso nell'impianto, pochissimi Centri hanno riprovato una seconda o una terza volta. Il tempo di impianto medio "skin to skin" (comprese le prove interoperatorie) è stato inferiore a 3 ore, con una minima differenza tra CRT e CRT-D.

Gli eventi avversi (AE, *adverse events*), sia generali sia gravi, sono stati simili a quanto riportato in letteratura per la CRT. La mortalità a 30 giorni post-randomizzazione è risultata simile nei tre gruppi (1,0%, 1,8%, 1,2%; p = ns).

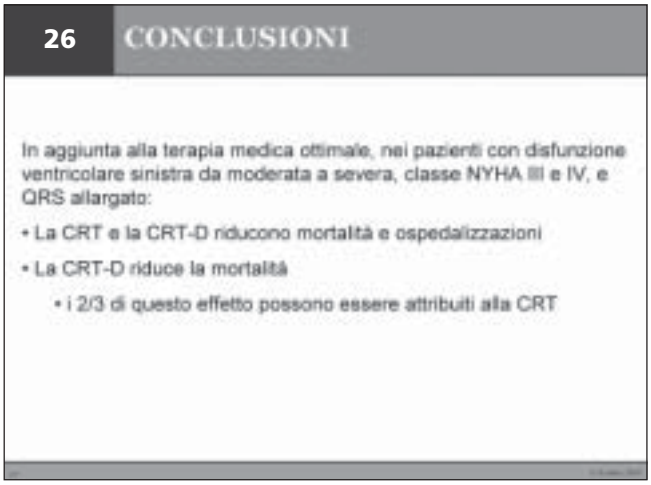
**25** **COMPANION: Modifiche dei risultati di Six Minute Walk test, QoL e classe NYHA**

| | | Six Minute Walk Distance | | | QoL | | | NYHA (adjusted for death) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time-point | Groups | N | Mediana±DS | Valore di p vs OPT | N | Mediana±DS | Valore di p vs OPT | N | % improved | Valore di p vs OPT |
| 3 mesi | OPT | 172 | 4±92 | – | 243 | -4±21 | – | 243 | 34 | – |
| | CRT | 421 | 36±94 | <0,001 | 518 | -24±27 | <0,001 | 552 | 58 | <0,001 |
| | CRT-D | 420 | 42±98 | <0,001 | 514 | -25±28 | <0,001 | 543 | 55 | <0,001 |
| 6 mesi | OPT | 141 | 2±92 | – | 207 | -12±23 | – | 199 | 38 | – |
| | CRT | 371 | 43±94 | <0,001 | 459 | -25±28 | <0,001 | 489 | 61 | <0,001 |
| | CRT-D | 377 | 45±98 | <0,001 | 479 | -26±28 | <0,001 | 498 | 57 | <0,001 |

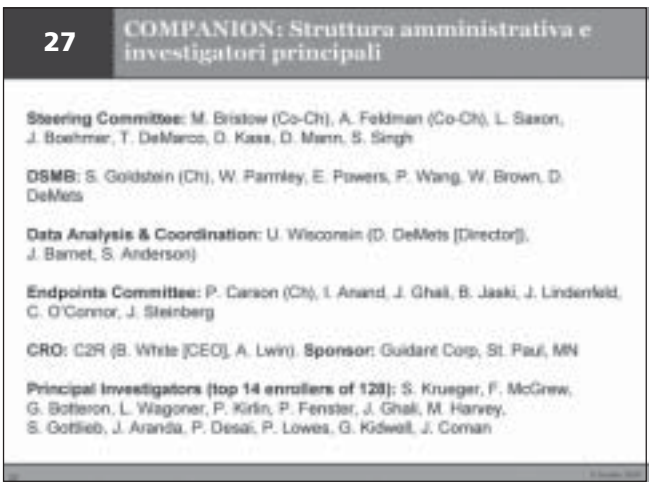
Sono migliorati capacità di esercizio submassimale (*6 minute walk*), qualità di vita secondo il questionario Minnesota Living with HF, percentuale di pazienti in cui migliora la classe NYHA, tutti con valori di p estremamente significativi sia per CRT sia per CRT-D. Questi dati sono consistenti con i risultati dei precedenti trial sulla CRT.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32






Per pazienti selezionati, il COMPANION ha dimostrato l'interazione positiva dei dispositivi CRT con un background terapeutico di ACE-inibitori, β-bloccanti, spironolattone e diuretici. Malgrado il meccanismo di azione possa essere diverso, l'effetto sugli endpoint clinici è stato simile o migliore di quello ottenuto con la sola OPT.
Questo è il primo trial con dispositivi a testare mortalità e ospedalizzazioni per tutte le cause. COMPANION è il primo grande trial sulla CRT di fase III con endpoint clinici valutati in accordo all'*intention-to-treat* (ITT). Il trial è stato progettato e condotto congiuntamente tra medici dello scompenso ed elettrofisiologi. Lo studio è stato condotto da organizzazioni indipendenti da Guidant, tra cui lo Steering Committee (SC) indipendente, il Data Safety and Monitoring Board (DSMB) indipendente, una Clinical Research Organization (CRO) indipendente e il supporto di uno statistico indipendente. La donazione fornita da Guidant per sostenere lo studio è stata illimitata.



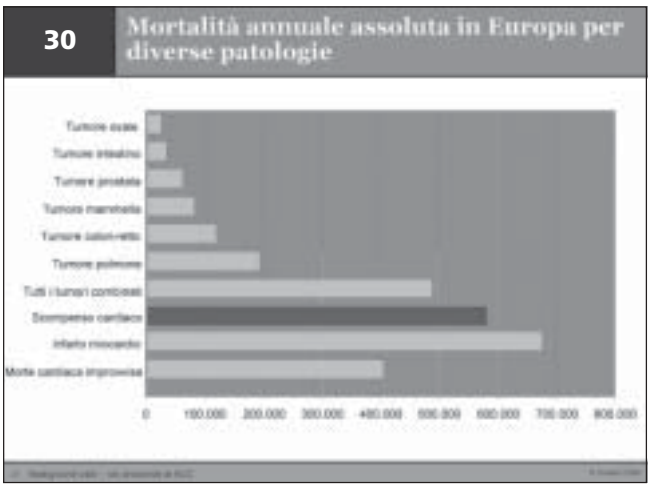

DSMB, Data and Safety Monitoring Board; CRO, Clinical Research Organization

Le diapositive rimanenti *non* erano parte delle presentazioni ACC o HFSA. Si tratta di materiale di background supplementare che consente di comprendere meglio i risultati dello studio.

Complessivamente sono stati randomizzati 1520 pazienti in 128 Centri di ricerca americani che partecipavano alla sperimentazione COMPANION. La distribuzione geografica di questi Centri è rappresentata nella diapositiva.

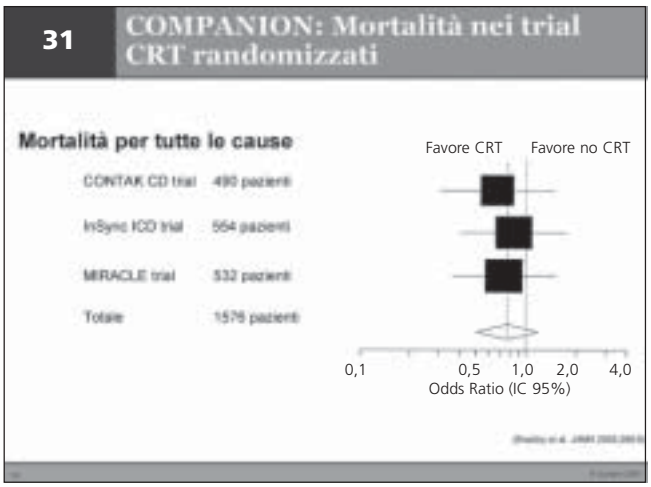
- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32



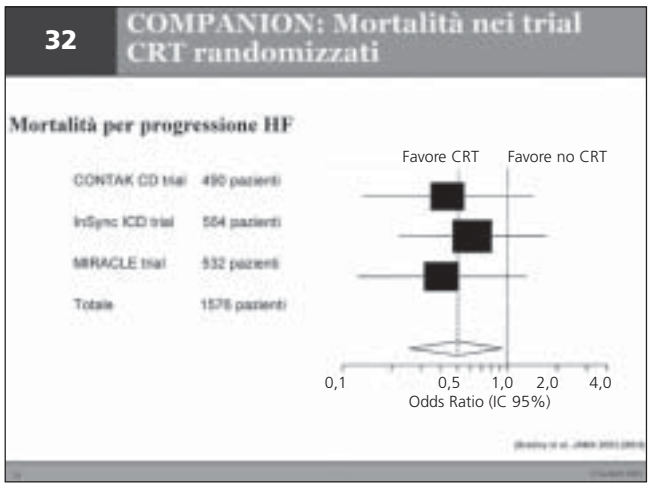



Analizzando i dati di mortalità dell'Unione Europea (UE), è possibile concludere che l'insufficienza cardiaca è una delle patologie più mortali. Per questo motivo, se potessimo intervenire sulla mortalità da HF salveremmo la vita di molti europei.
Se si conduce un raffronto, una donna di 40 anni ha 1 probabilità su 8 di sviluppare un cancro al seno, ma ben 1 su 5 di soffrire di HF. Il rischio di sviluppare HF nell'arco dell'esistenza e l'elevato numero di decessi da HF potrebbero sollecitare le decisioni in merito all'allocazione di risorse per combattere le cause di mortalità e morbilità.
Le fonti per i dati della diapositiva sono:

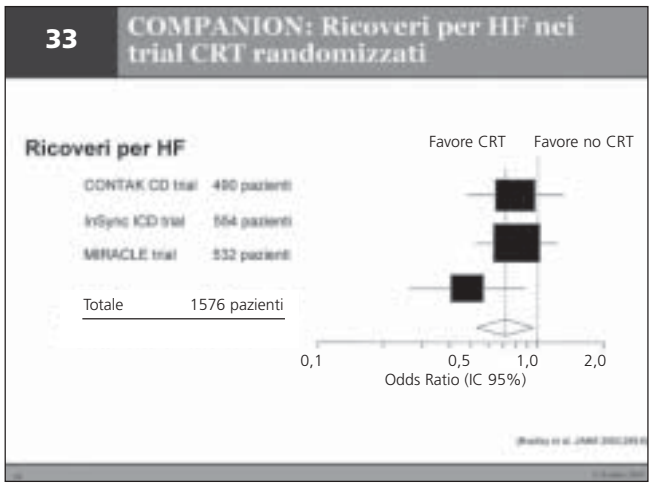
- Murdoch RD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.
- http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm




Bradley et al. hanno condotto una metanalisi su 1576 pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche CRT pubblicate e illustrate in questa diapositiva. Hanno riscontrato che la CRT determinava una riduzione della mortalità generale del 23% nell'arco di 3-6 mesi di follow-up, risultato questo simile a quello osservato nella sperimentazione COMPANION per CRT rispetto a OPT.




Bradley et al. hanno anche dimostrato che la CRT è stata associata a una riduzione relativa del 51% dei decessi da progressione dello scompenso vs controllo per i 1576 pazienti arruolati in questi tre studi. L'analisi della composizione per tipo di decesso non è stata ancora completata per la sperimentazione COMPANION.

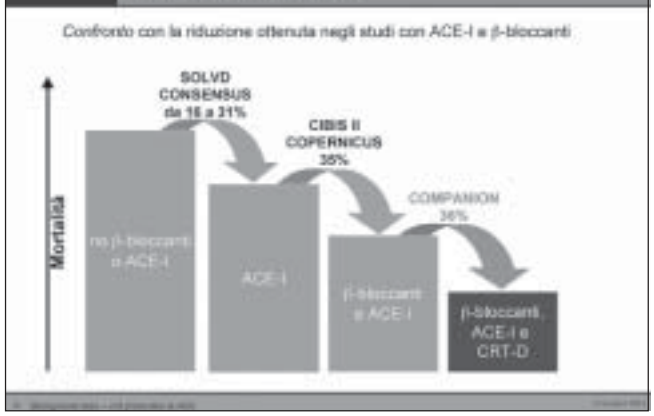



In termini di ospedalizzazione, la metanalisi di Bradley et al. ha dimostrato che la CRT è stata associata a una riduzione relativa del 29% nell'intervallo 3-6 mesi di follow-up per 1576 pazienti. Le percentuali assolute di ospedalizzazione per HF durante il periodo di 3-6 mesi di follow-up sono state del 13% nei pazienti trattati con CRT e del 17,4% nei gruppi di controllo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32

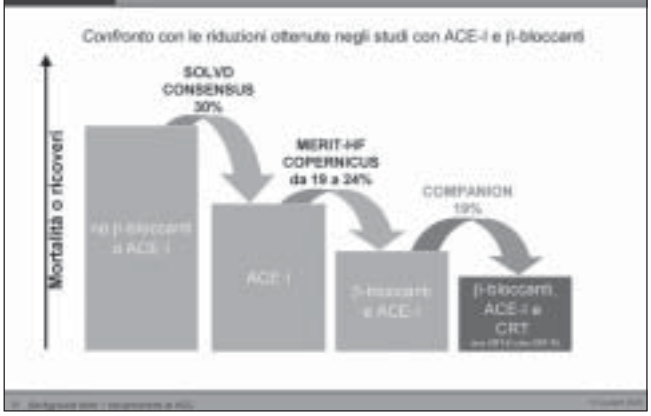


**34** COMPANION: Riduzione della mortalità (CRT-D)



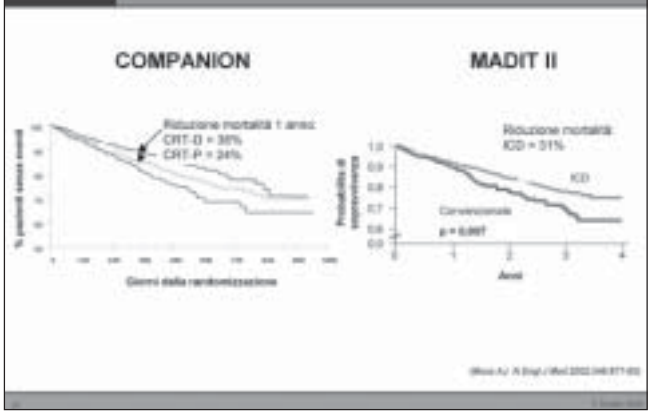

È importante ricordare che i benefici di CRT e CRT-D osservati in COMPANION sono aggiuntivi rispetto alla migliore terapia medica. Il concetto è meglio illustrato in questa diapositiva e nella successiva, in cui esaminiamo i dati delle maggiori sperimentazione farmacologiche.
All'inizio degli anni '90, le nuove famiglie di agenti farmacologici hanno superato la fase III nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico. I trial sugli ACE-inibitori CONSENSUS e SOLVD hanno dimostrato una riduzione dal 16% al 31% nella mortalità totale, rispetto a farmaci placebo, nei pazienti con sintomi di scompenso grave. Alla fine degli anni '90, le sperimentazioni con β-bloccanti CIBIS II e COPERNICUS hanno dimostrato una riduzione del 35% nella mortalità generale per i pazienti con lo stesso grado avanzato di sintomi HF, in aggiunta all'effetto già dimostrato degli ACE-inibitori.
Oggi, COMPANION ha dimostrato una riduzione del 36% della mortalità generale per pazienti simili, che già ricevevano una terapia farmacologia ottimale, compresi gli ACE-inibitori e i β-bloccanti. In altre parole, nella sperimentazione COMPANION la CRT-D ha dimostrato un beneficio supplementare in termini di sopravvivenza del 36% superiore a quanto già ottenuto dalla OPT.

**35** COMPANION: Riduzione di mortalità e ospedalizzazioni (CRT e CRT-D)




Considerando la riduzione di mortalità e ospedalizzazione (per qualunque causa), COMPANION mostra nuovamente il valore supplementare dell'aggiunta di CRT a OPT.
All'inizio degli anni '90, le nuove famiglie di agenti farmacologici hanno superato la fase III nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico. La sperimentazione con ACE-inibitori SOLVD ha dimostrato una riduzione del 30% della mortalità e dell'ospedalizzazione (per qualunque causa) per i pazienti con sintomi di HF grave. Poco dopo, le sperimentazioni con β-bloccanti MERIT-HF e COPERNICUS hanno dimostrato una riduzione del 19-24% di mortalità e ospedalizzazione (per qualunque causa), oltre all'effetto già dimostrato degli ACE-inibitori.
Oggi, COMPANION ha dimostrato una riduzione del 19% nella mortalità e nell'ospedalizzazione generali per i pazienti con la stessa sintomatologia di HF, ma con OPT, compresi ACE-inibitori e β-bloccanti. Inoltre, questo 19% di decremento in mortalità e ospedalizzazione (per qualunque causa) viene conseguito in COMPANION in entrambi i bracci trattati, CRT e CRT-D.

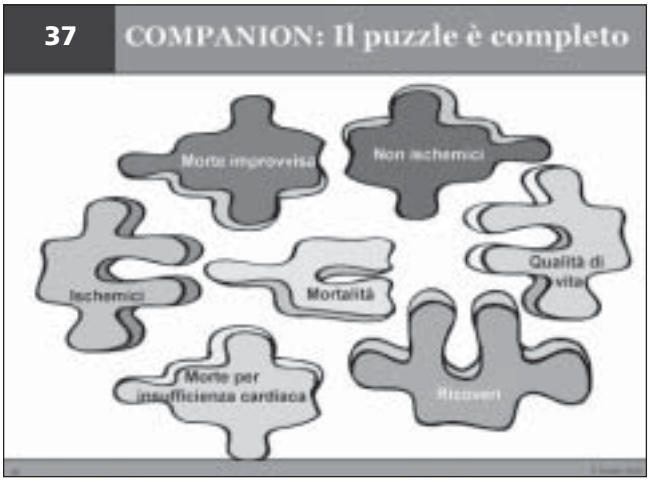
**36** Il COMPANION rafforza il MADIT II

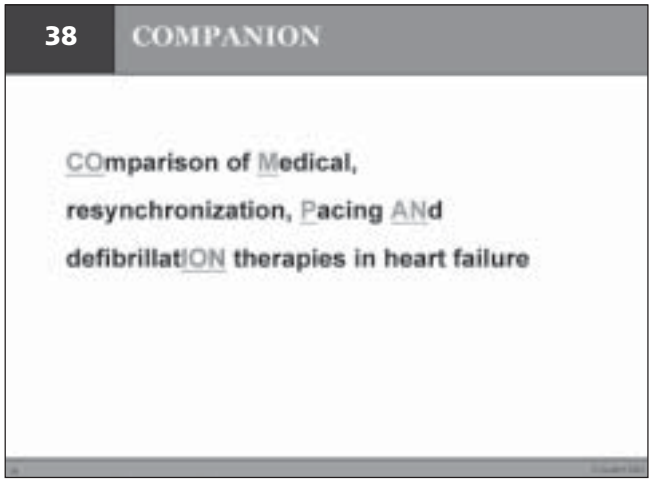



Come il prof. John Camm ha presentato a Parigi (giugno 2003), "Lo studio COMPANION rinforza i risultati dello studio MADIT II"; il MADIT II è stato il primo grande studio a dimostrare l'efficacia della terapia ICD nel salvare le vite dei pazienti con pregresso infarto miocardico e bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra. Circa due terzi dei pazienti MADIT II avevano scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-III). Il braccio CRT-D del COMPANION conferma l'effetto protettivo del defibrillatore, poiché l'effetto più significativo sulla mortalità totale è stato rilevato solo nel braccio CRT-D. È inoltre interessante notare che i pazienti in entrambi i trial erano in terapia medica ottimale, incluso il 70% circa dei pazienti in terapia con β-bloccanti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 07:03:32






L'alta incidenza di morte improvvisa nella popolazione ischemica con disfunzione ventricolare sinistra era già nota. Nel COMPANION, la proporzione di cardiopatie ischemiche e non ischemiche è all'incirca la stessa.
I risultati dello studio COMPANION estendono quelli degli studi precedenti che hanno valutato l'effetto della CRT su ospedalizzazioni, tolleranza allo sforzo, sintomi e qualità di vita. Considerati insieme, questi risultati indicano che, in pazienti con scompenso cardiaco avanzato e QRS largo, la CRT riduce morbilità e mortalità, così come migliora la qualità di vita dei pazienti stessi. Inoltre, i dati del COMPANION dimostrano che l'aggiunta della terapia di defibrillazione alla CRT produce una significativa riduzione della mortalità.
L'efficacia clinica della terapia CRT-D è notevole considerando che nel COMPANION è stata somministrata in pazienti già trattati con la miglior terapia farmacologica disponibile oggi per lo scompenso cardiaco, sulla base dell'Evidence-Based Medicine.