

“L’INDUSTRIA  
INFORMA”



# Lo studio CARE-HF (CARDiac REsynchronization – Heart Failure Study)

Maurizio Lunati (Milano)

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:210-213

**1**

**CARE-HF**  
*CARDiac REsynchronization in  
Heart Failure*

**2**

**Study Design**

- Chronic (> 6 weeks) heart failure
- NYHA class III or IV
- Stable (minimum 1 week) doses of diuretics (at least 40 mg furosemide or equivalent)
- Optimal pharmacological treatment
- LVEF ≤ 35%
- LVEDD ≥ 30 mm/m (height)
- Ventricular dyssynchrony demonstrated by
  - QRS ≥ 150 ms or
  - QRS ≥ 120 ms and two of the following echocardiographic criteria:
    - aortic pre-ejection delay ≥ 140 ms
    - interventricular mechanical delay ≥ 40 ms
    - delayed activation of posterolateral LV-wall

```

    graph TD
      A[Patient screening- consent] --> B[Randomization 1:1]
      B --> C[Optimal medical therapy]
      B --> D[Optimal medical therapy & cardiac resynchronization]
      C --> E[Follow-up (min 1.5 year)]
      D --> E
      E --> F[Primary endpoint: All-cause Mortality or Unplanned Hosp. for Major CVS Event]
      E --> G[Secondary endpoints]
      E --> H[Mechanistic & health economic outcomes]
  
```

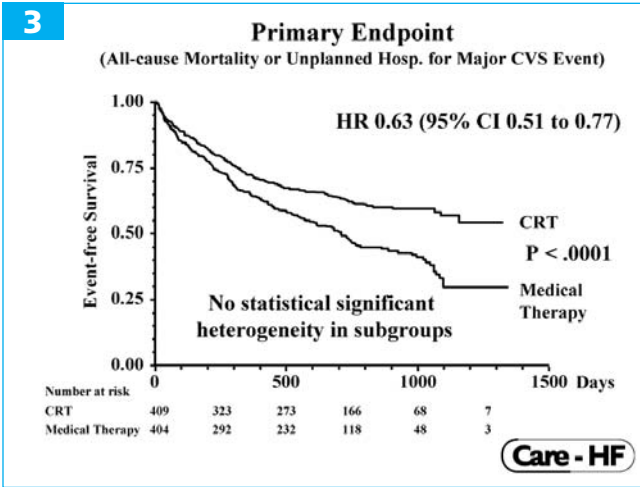
CARE-HF è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato a due bracci paralleli che confronta la terapia medica ottimale verso la medesima abbinata a terapia di resincronizzazione ventricolare. Lo studio arruola pazienti affetti da scompenso moderato o grave (classe NYHA III/IV) con ridotta frazione di eiezione (LVEF ≤35%) e dissincronia ventricolare (QRS ≥150 msec o QRS compreso tra 120 e 150 msec e criteri ecocardiografici di dissincronia). Il CARE-HF ha quale endpoint primario mortalità e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari maggiori e numerosi endpoint secondari, primo fra tutti la mortalità. Sono stati arruolati 813 pazienti, seguiti per un follow-up medio di 29 ± 4 mesi.



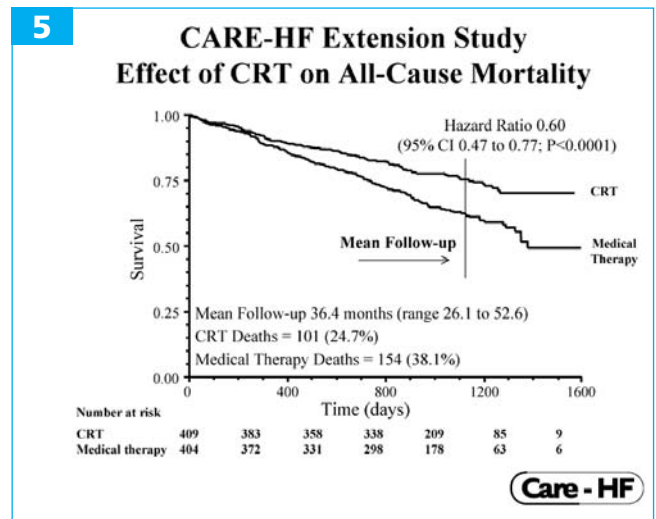
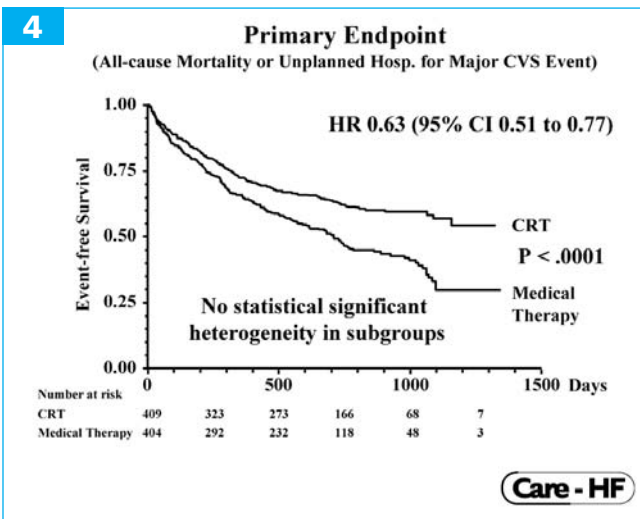
**Medtronic**

Alleviare il dolore • Ridonare la salute • Prolungare la vita

Lo studio CARE-HF (Cardiac REsynchronization – Heart Failure Study)



La terapia di resincronizzazione ventricolare ha dimostrato di essere superiore alla terapia medica ottimale nel ridurre l'endpoint combinato di mortalità e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari maggiori, con una riduzione relativa pari al 37% (pari a una riduzione netta del 16%).



L'endpoint secondario mortalità per tutte le cause ha raggiunto l'importante risultato del 36% di riduzione relativa (pari a una riduzione netta del 10%), che aumenta ulteriormente fino al 40% con un follow-up medio di 36,4 mesi. È importante sottolineare che lo studio ha raggiunto il follow-up programmato per tutti i pazienti inclusi e il tasso di crossover è stato inferiore al 5%. Ciò ha permesso di ottenere preziose informazioni su un consistente numero di pazienti per un follow-up mai raggiunto prima in uno studio sulla terapia di resincronizzazione ventricolare.

6

### Symptoms & Quality of Life at 90 days

Outcome	Medical Therapy Mean (SD)	CRT Group Mean (SD)	Difference in means (95% CI; P value)
NYHA class	2.7 (0.9)	2.1 (1.0)	0.6 (0.4 to 0.7; p < 0.0001)
MLWHF score	40 (22)	31 (22)	-10 (-8 to -12; p < 0.0001)

### Mechanistic Outcomes

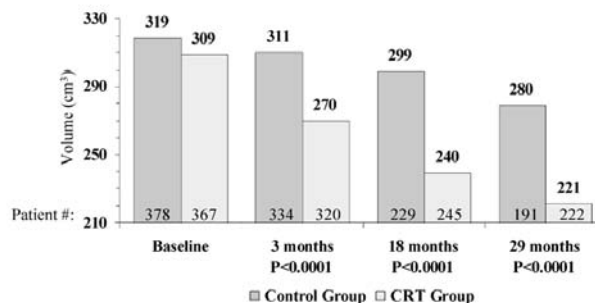
At 18 months, compared to the control group, patients randomized to CRT had

Variable	Difference in means at 18 months (95% CI)	P value
Interventricular Mechanical delay (ms)	-21 (-25 to -17)	p < 0.0001
LVEF (%)	+6.9 (5.6 to 8.1)	p < 0.0001
Mitral regurgitation area	-0.042 (-0.070 to -0.014)	p = 0.003
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	-26.0 (-31.5 to -20.4)	p < 0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	+6.3 (3.6 to 8.9)	p < 0.0001
NT-pro-BNP (pg/ml)	-1122 (-1815 to -429)	p < 0.0016

Care - HF

7

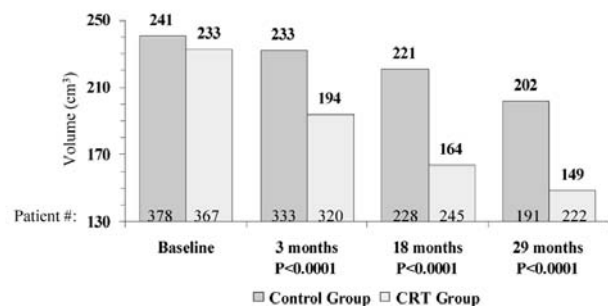
### LV End-Diastolic Volumes



Care - HF

8

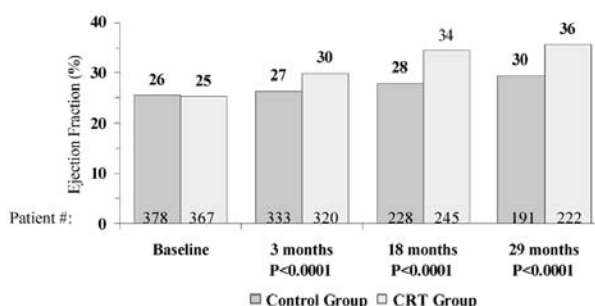
### LV End-Systolic Volumes



Care - HF

9

### LV Ejection Fraction

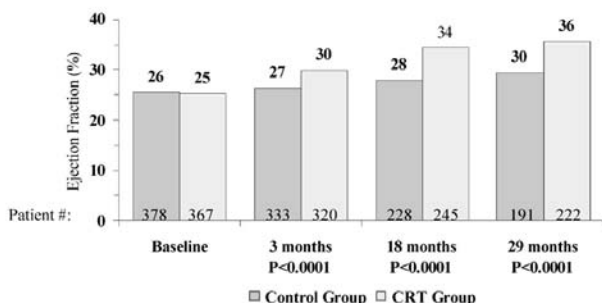


Care - HF

Qualità di vita, classe funzionale e altri esiti clinici sono migliorati parallelamente agli endpoint già citati. È importante notare che i volumi sistolici e diastolici subiscono miglioramenti continui nel tempo per l'intera durata dello studio. L'importante riduzione della concentrazione di NT-pro-BNP con la CRT dimostra che la terapia di resincronizzazione ventricolare, dopo un immediato beneficio meccanico di riduzione del ritardo inter-/intra-ventricolare e del rigurgito mitralico, comporta verosimilmente a lungo termine una modifica biologica responsabile del meccanismo di rimodellamento inverso e quindi della riduzione dei volumi cardiaci.

10

### LV Ejection Fraction



Care - HF

Il costo medio per paziente con terapia di resincronizzazione cardiaca è di circa 4300 euro (2936 sterline), superiore rispetto al paziente trattato con la sola terapia medica ottimale; il miglioramento in termini di anni di vita guadagnati ponderati per qualità della vita (QALY, *Quality Adjusted Life Years*) è pari a 0,22.

La terapia di resincronizzazione cardiaca risulta quindi essere una strategia di intervento terapeutico che consente al paziente di vivere più a lungo con una migliore qualità di vita (misurata con il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire e con l'EuroQol 5D Questionnaire).

Il rapporto incrementale costo-efficacia è pari a 19.367 euro. Questo valore indica il costo dell'ottenimento di un QALY incrementale utilizzando la terapia CRT in aggiunta alla terapia medica ottimale. Per valutare l'accettabilità del valore ottenuto, si consideri che il valore soglia per ritenere una terapia implementabile è pari a 44.100 euro. Inoltre, il costo per QALY della CRT si posiziona tra il costo per QALY della terapia con carvedilolo e il trattamento con stent metallico.

## Investigators

**Steering Committee** – J.G.F. Cleland (Chairman), J-C. Daubert, E. Erdmann, D. Gras, L. Kappenberger, W. Klein, L. Tavazzi;

**Data and Safety Monitoring Committee** – P.A. Poole-Wilson, L. Rydén (Chairman), H. Wedel, H.J.J. Wellens;

**Endpoints Committee** – B. Uretsky, K. Thygesen;

**Independent Device Related Adverse Event Assessor** – D. Böcker;

**Study Management** – M.M.H. Marijjanowski;

**Statistical Analysis Group** – N. Freemantle, M.J. Calvert;

**Pharmacovigilance and Data Management** – Quintiles;

**CARE-HF investigators** – *Austria* – G. Christ, F. Fruhwald, R. Hofmann, A. Kypta, F. Leisch, R. Pacher, F. Rauscha; *Belgium* – R. Tavernier; *Denmark* – P.E. Bloch Thomsen, S. Boesgaard, H. Eiskjær, G.T. Espersen, J. Haarbo, A. Hagemann, E. Korup, M. Møller, P. Mortensen, P. Søgaard, T. Vesterlund; *Finland* – H. Huikuri, K.I. Niemelä, L. Toivonen; *France* – F. Bauer, A. Cohen-Solal, C. Crocq, P. Djiane, J.L. Dubois-Rande, P. de Groote, Y. Juilliere, G. Kirkorian, M. Komajda, T. Laperche, H. Le Marec, C. Leclercq, C. Tribouilloy; *Germany* – F. Er, E. Fleck, U.C. Hoppe, F.X. Kleber, B. Maisch, J. Neuzner, C. Reithmann, T. Remp, C. Schmitt, C. Stahl, R.H. Strasser; *Italy* – M.C. Albanese, A. Bartoloni, M. Bocchiardo, A. Capucci, A. Carboni, A. Circo, M. Disertori, R. del Medico, T. Forzani, M. Frigerio, A. Gavazzi, M. Landolina, M. Lunati, S. Mangiameli, M. Piacenti, A. Piti, P.A. Ravazzi, A. Raviele, M. Santini, A. Serio, G.P. Trevi, M. Volterrani, M. Zardini; *Netherlands* – F.A.L.E. Bracke, C.C. de Cock, A. Meijer, R. Tukkie; *Spain* – J. Casares Mediavilla, M. Concha, J.F. Delgado, A. González-García, R. Muñoz-Aguilera, J. Martínez Ferrer, F. Ridocci; *Sweden* – B. Andren, J. Brandt, P. Blomström, M. Edner, K. Hellström, S. Jensen, F. Maru, S.J. Moller, F. Rönn, P. Smedgård, G. Wikström; *Switzerland* – J. Fuhrer, G. Girod; *UK* – G.H. Broomes, S. Chalil, H. Dargie, W. Davies, A. Delaney, P. Elliott, G.K. Goode, G. Haywood, G.C. Kaye, A.S. Kurbaan, R. Lane, T. Levy, F. Leyva, H. Marshall, S. Muhyaldeen, N. Nikitin, M.J.D. Roberts, J.D. Skehan, W.D. Toff, D.J. Wright;

**Corelabs** – **Echocardiography (Pavia, Italy)** – C. Bassi, S. Ghio, E. Ghizzardi, G. Magrini, M. Pasotti, V. Pierota, E. Tellaroli, A. Serio, L. Scelsi; **Neuro-endocrine (Graz, Austria)** – A. Fahrleitner, G. Leb, H. Wenisch; **Therapy Delivery (Kingston-upon-Hull, UK)** – A. Bennett, M. Cooklin, J. Ghosh, S. Hurren, G.C. Kaye, N.K. Khan.



Lo studio CARE-HF è motivo di orgoglio per la comunità scientifica europea. Questo studio è stato infatti condotto in 82 centri di 12 Paesi europei. Il valore dei risultati deriva inoltre dall'alto standard qualitativo dello studio, compresa l'indipendenza del database, della raccolta e dell'analisi dei dati.