

“L’INDUSTRIA
INFORMA”

i

Impatto dei recenti trial con la terapia di resincronizzazione cardiaca sulle linee guida europee e americane per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico

Maria Frigerio (Milano)

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:214-216



Medtronic

Alleviare il dolore • Ridonare la salute • Prolungare la vita

Nel 2005 sono state aggiornate e pubblicate le linee guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco cronico sia della European Society of Cardiology (ESC) sia dell’American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).^{1,2} Rispetto alle precedenti edizioni, pubblicate nel 2001,^{3,4} vi sono stati importanti cambiamenti, in particolare per quanto riguarda le indicazioni ai dispositivi impiantabili: defibrillatori impiantabili (ICD) e stimolatori biventricolari per la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT). Nel 2001, la CRT era considerata una terapia promettente per migliorare la sintomatologia dei pazienti con disturbi di conduzione ventricolare (QRS >120-150 msec), ma l’impatto di questa terapia su mortalità e ospedalizzazioni era ancora in fase di studio.

Tra il 2002 e il 2005 sono stati pubblicati i risultati di tre importanti studi randomizzati sulla CRT. Il primo studio (MIRACLE) ha randomizzato 524 pazienti, 453 dei quali sono stati seguiti nei 6 mesi di follow-up del protocollo: questo studio aveva endpoint funzionali e ha confermato i risultati di precedenti evidenze su casistiche contenute, cioè l’effetto positivo della CRT su sintomi e qualità di vita.⁵ Il secondo studio (COMPANION) ha arruolato 1520 pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe funzionale NYHA III e IV) dovuto a disfunzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF] ≤0,35) e ritardo di conduzione ventricolare, definito come durata del QRS >120 msec. Lo studio ha randomizzato i pazienti in tre bracci paralleli: trattamento con terapia medica ottimale (OMT), OMT e CRT oppure OMT più CRT combinata con un ICD (CRT-D) con rapporto 1:2:2. Le terapie CRT e CRT-D hanno ottenuto una significativa e quasi identica riduzione dell’endpoint primario di mortalità e ospedalizzazioni per ogni causa, ma solo la terapia CRT-D si è dimostrata in grado di ridurre in maniera significativa la mortalità rispetto all’OMT.⁶ Il terzo trial (CARE-HF) è stato pubblicato nel 2005, pochi mesi prima della pub-

blicazione dell'aggiornamento delle linee guida. Questo studio ha arruolato 813 pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe funzionale NYHA III e IV), ridotta LVEF ($\leq 0,35$) e ritardo di conduzione ventricolare (definito come durata del QRS ≥ 150 msec o >120 msec e associate a evidenze ecocardiografiche di dissincronia meccanica). Il CARE-HF ha randomizzato i pazienti a OMT oppure OMT più CRT.⁷ Questo studio è stato il primo a dimostrare un significativo e inequivocabile beneficio della CRT sulla sopravvivenza, oltre a una significativa riduzione dell'endpoint combinato di mortalità e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari.

Questi risultati sono stati incorporati in entrambe le linee guida, che ora considerano la CRT quale terapia raccomandata in classe I per pazienti affetti da scompenso cardiaco, classe funzionale III o IV nonostante OMT, ridotta LVEF e QRS allargato. Tuttavia, le linee guida dell'ESC e dell'ACC/AHA sottolineano differenti aspetti riguardo alcuni dettagli e applicazioni cliniche.

Le linee guida ACC/AHA attribuiscono alla CRT un livello di evidenza A, mentre le linee guida ESC differenziano il livello di evidenza per il miglioramento della sintomatologia (livello di evidenza A, sulla base degli studi COMPANION e CARE-HF) e riduzione della mortalità (livello di evidenza B, secondo i risultati del solo CARE-HF).

In accordo con i criteri di inclusione dei principali studi pubblicati, le linee guida ACC/AHA specificano che la CRT è indicata per pazienti in ritmo sinusale, mentre le linee guida ESC non fanno tale distinzione. Solo studi di dimensioni ridotte hanno testato gli effetti della CRT nei pazienti in fibrillazione atriale: il miglioramento dei sintomi risulta simile o di poco inferiore rispetto ai pazienti in ritmo sinusale, ma non sono ancora stati condotti ampi studi clinici randomizzati che abbiano incluso questa popolazione.

Oltre a ciò, le linee guida ACC/AHA specificano che la CRT dovrebbe essere considerata in pazienti in classe funzionale III e IV *ambulatoriale*, escludendo quindi i pazienti nell'ultima fase della malattia. In effetti, negli studi COMPANION e CARE-HF la proporzione di pazienti in classe funzionale IV era inferiore rispettivamente del 20% e del 10% e i pazienti con situazione instabile e in fase di scompenso erano esclusi.^{6,7}

Un'ulteriore differenza tra le due linee guida riguarda l'associazione delle terapie CRT e ICD. Nelle linee

guida ACC/AHA non vi sono specifiche raccomandazioni e l'indicazione per la terapia combinata deriva dalla somma di condizioni che suggeriscono il potenziale beneficio da ciascuna delle terapie. D'altro canto, le linee guida dell'ESC discutono l'ipotesi che la terapia combinata CRT e ICD possa non essere superiore alla sola CRT, sulla base delle seguenti osservazioni: (1) nello studio COMPANION non si evidenzia una differenza significativa della mortalità tra i due bracci CRT e CRT-D; (2) nello studio CARE-HF la sola CRT è risultata efficace nel ridurre la mortalità rispetto alla OMT. Nello studio CARE-HF si è evidenziata una riduzione non solo della mortalità per peggioramento dello scompenso cardiaco (CRT 33/409, OMT 56/404), ma anche della morte improvvisa (CRT 29/409, OMT 38/404). Il rischio di morte improvvisa è maggiore nei pazienti con frazione di eiezione molto depressa ($<0,25-0,30$) e la CRT può ottenere un rimodellamento inverso significativo associato a un incremento della frazione di eiezione. Considerando che il maggior beneficio della terapia profilattica con ICD nello scompenso cardiaco si è ottenuta con un follow-up prolungato, è possibile che alcuni pazienti con LVEF vicina a 0,30 alla baseline possano migliorare con il tempo grazie alla terapia CRT, superando quindi il valore soglia di LVEF per l'indicazione alla terapia profilattica con ICD richiesto dalle linee guida. La terapia CRT ottiene un evidente beneficio dei sintomi nella maggior parte dei pazienti trattati, mentre la terapia con ICD è salva-vita per una minoranza di pazienti. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti per i quali lo scompenso cardiaco è divenuto una condizione maggiormente tollerabile grazie alla combinazione di terapia medica ottimale e CRT. Pertanto, l'opzione delle terapie CRT-D vs la sola CRT dovrebbe essere valutata considerando l'età del paziente, l'aspettativa di vita, le comorbilità, la qualità di vita e l'applicabilità di ulteriori soluzioni terapeutiche (incluso il trapianto) in caso di scompenso avanzato. In ogni caso, questi principi dovrebbero sempre guidarci nella scelta dell'impianto di un ICD per la prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, in accordo alle linee guida ESC e ACC/AHA.

Infine, seguendo lo schema generale del testo, la CRT trova la sua collocazione nelle linee guida ESC nella sezione dedicata a chirurgia e dispositivi. Nelle linee guida

ACC/AHA sono riportate sintetiche raccomandazioni per ciascuno stadio dello scompenso cardiaco e la CRT (così come la terapia ICD) è parte della lista dei trattamenti terapeutici da considerare per pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico dovuto a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, con un breve riassunto delle indicazioni specifiche; ulteriori dettagli sono contenuti nel capitolo *Interventions to be considered for use in selected patients*. Ritengo che considerare le indicazioni per la terapia CRT insieme alle raccomandazioni sulle misure generali e sulla terapia farmacologica enfatizzi l'importanza di un approccio globale nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco. Negli ultimi anni, i dispositivi elettrici impiantabili sono stati testati con gli stessi criteri utilizzati per la valutazione dei farmaci e hanno guadagnato la loro collocazione nell'armamentario terapeutico del trattamento dello scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: full text (aggiornamento 2005). Disponibile su: <http://www.escardio.org>
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, 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). American College of Cardiology Web Site. Disponibile su: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>
3. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;11:2996-3007.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.