

RISINCRONIZZAZIONE CARDIACA: AL NETTO MIGLIORAMENTO CLINICO-FUNZIONALE SI ASSOCIA UNA STENTATA RIDUZIONE DI MORTALITÀ?

R. Ferrari, D. Mele, T. Toselli

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Ferrara.

Lo scompenso cardiaco è un problema di notevole entità, e rappresenta ancora oggi, nonostante i progressi della terapia, farmacologica e non, una sfida in termini di risorse, sia sulla mortalità che sulla morbilità. È stato infatti stimato che lo scompenso assorba circa il 2% di tutte le risorse sanitarie nei paesi sviluppati. Negli ultimi anni è stata introdotta la terapia elettrica di risincronizzazione cardiaca (CRT) per ridurre i sintomi e migliorare la funzione ventricolare sinistra. La terapia farmacologica, seppure ottimizzata e massimale, non riesce infatti a contrastare in maniera ottimale la progressione della malattia: in questi pazienti la mortalità rimane elevata e la qualità di vita gravemente compromessa.

Lo scompenso cardiaco non provoca soltanto alterazioni della funzione contrattile miocardica ma anche del sistema elettrico, con un'anormale attivazione ventricolare risultante in una dissincronia tra ventricolo destro e sinistro. La CRT ha dimostrato di migliorare la sintomatologia, la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <35%, in classe NYHA III e IV, in terapia medica ottimizzata, in ritmo sinusale²⁻⁶ o fibrillazione atriale⁷.

Le linee guida ESC¹ ed AIAC riportano l'indicazione ad impianto di pacing biventricolare in pazienti con ridotta frazione di eiezione (<35%), dissincronia ventricolare e QRS allargato oltre 120 ms, sintomatici in classe NYHA III-IV nonostante la terapia farmacologica massimizzata, con una classe di raccomandazione I, livello di evidenza A per ciò che riguarda sintomi ed ospedalizzazione, ma raccomandazione I e classe di evidenza B per quanto concerne la mortalità. L'indicazione a impianto di ICD biventricolare (CRT-D) viene consigliata negli stessi soggetti con raccomandazione II, classe di evidenza B.

Lo scompenso cardiaco progressivo è il più comune meccanismo di morte in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra avanzata. La morte improvvisa (SCD) tuttavia continua ad essere uno dei killer principali coinvolti, es-

sendo responsabile di circa il 50% di tutte le morti. Non vi è dubbio che la CRT sia risultata altamente efficace, fin dai primi studi, sui sintomi e sulla qualità di vita, mentre sulla prevenzione della mortalità globalmente considerata i dati spesso non sono omogenei.

Sebbene moltissimi studi siano stati effettuati sulla CRT, dimostrandone i vantaggi in termini clinici, solo pochi hanno avuto come endpoint la mortalità, anche se soltanto come endpoint secondario. In nessun trial la mortalità era considerata un endpoint primario.

Nei soli studi COMPANION E CARE-HF^{2,4} la mortalità per tutte le cause faceva parte di un endpoint primario combinato.

Lo studio COMPANION

Si tratta di uno studio randomizzato e prospettico che è stato interrotto prematuramente per eccesso di beneficio in favore dei pazienti sottoposti a CRT (da sola o con defibrillatore)²: infatti, è stata osservata una riduzione significativa, rispetto ai controlli, dell'end-point primario combinato morte e ospedalizzazione². In questo studio è stata anche osservata una riduzione significativa della mortalità totale nel sottogruppo di pazienti randomizzati a impianto di CRT con associato defibrillatore (riduzione di mortalità pari al 43% rispetto alla terapia convenzionale).

Lo studio COMPANION è il primo studio prospettico che fornisce risultati su un end-point fondamentale come la mortalità totale, evidenziando inoltre un effetto positivo sia in pazienti con cardiopatia ischemica che in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Alla luce dei risultati di questo studio, è progressivamente in aumento la quota di pazienti con indicazione alla CRT che sono anche sottoposti a impianto di cardioverter-defibrillatore piuttosto che a impianto del semplice pacemaker biventricolare.

Lo studio CARE-HF

Lo studio CARE-HF⁴, pubblicato nel 2005, ha fornito un importante contributo per definire l'effetto della CRT non associata a defibrillatore sulla mortalità. I pazienti arruolati in questo studio avevano scompenso cardiaco severo in classe III-IV, frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ e durata del QRS ≥ 120 msec (per valori di QRS compresi fra 120 e 149 msec l'arruolamento prevedeva anche criteri ecocardiografici di dissincronia ventricolare). È stato osservato che la CRT si associava ad una riduzione significativa (-37%) dell'end-point primario combinato morte e ospedalizzazione per cause cardiache oltre che ad una riduzione altrettanto significativa (-36%) dell'end-point secondario, costituito dalla mortalità per tutte le cause.

Studi di metanalisi

Nel 2003 è stata pubblicata una metanalisi relativa a 4 trial prospettici sulla CRT per un totale di 1634 pazienti arruolati⁸. I pazienti considerati erano in classe NYHA II-IV, avevano un intervallo QRS compreso fra 120 e 150

msec e una frazione di eiezione media del ventricolo sinistro del 21-23%. Questa metanalisi ha evidenziato in un breve follow-up di 3-6 mesi le seguenti osservazioni: una riduzione del 51% (statisticamente significativa) della mortalità dovuta a progressione dello scompenso cardiaco; una riduzione del 29% (statisticamente significativa) delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco; una tendenza verso una riduzione della mortalità totale, senza tuttavia il raggiungimento della significatività statistica.

Una meta-analisi più recente, pubblicata nel 2006⁹, ha preso in considerazione cinque trial: MUSTIC⁵, MIRACLE³, MUSTIC AF⁷, COMPANION² e CARE-HF⁴ per un totale di 2371 pazienti. L'età media dei pazienti era compresa fra 64 e 68 anni. Si trattava in genere di maschi con sintomi di scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV). In due trial la diagnosi eziologica principale dello scompenso era quella ischemica. In quattro studi i pazienti con fibrillazione atriale erano esclusi mentre il MUSTIC-AF valutava specificamente l'effetto della CRT in questa popolazione. Il MUSTIC-AF era anche l'unico studio a includere pazienti con indicazione classica all'impianto di pacemaker mentre gli altri studi escludevano pazienti con disfunzione sinusale, blocchi atrio-ventricolari e altre indicazioni classiche all'impianto di pacemaker.

Va sottolineato come in nessuno dei cinque trial esaminati la mortalità globale fosse l'end-point primario. Come già riportato in precedenza, nello studio COMPANION e nel CARE-HF la mortalità per tutte le cause faceva parte di un end-point combinato con le ospedalizzazioni. In tutti e cinque i trial la mortalità era invece uno degli end-point secondari. Il follow-up medio della metanalisi era di 18.4 mesi, con un range compreso fra 3 mesi e 29.4 mesi a seconda del trial. Nello studio COMPANION la durata mediana del follow-up per la mortalità era di 16.5 mesi nel gruppo CRT e di 14.8 mesi nel gruppo di controllo²; nello studio CARE-HF il follow-up medio per tutti i pazienti arruolati era di 29.4 mesi⁴.

Dai dati raggruppati di tutti e cinque gli studi è emerso che la CRT da sola riduceva significativamente la mortalità per tutte le cause del 29% in confronto ai controlli. In particolare, nel gruppo trattato con CRT erano morti 227 pazienti (16.9%) in confronto ai 213 morti fra i controlli (20.7%). Ciò esprime una riduzione assoluta di mortalità del 3.8% e significa che occorre trattare con CRT 26 pazienti per salvare una vita durante il follow-up.

Effetto sulle cause di morte

La morte nei pazienti con scompenso cardiaco avviene in genere a causa della progressione della malattia oppure si tratta di morte improvvisa. Si ritiene che i pazienti poco sintomatici abbiano una maggiore probabilità di morire improvvisamente mentre quelli con sintomi avanzati di scompenso cardiaco moriranno probabilmente a causa della progressione della malattia¹⁰⁻¹². Tutti i pazienti inclusi nella recente metanalisi di Rivero-Ayerza⁹ erano in fase avanzata di scompenso cardiaco sintomatico. Cumulando i dati di tutti i trial, è stata osservata una significativa riduzione relativa del 38% della mortalità per progressione dello scompenso nei pazienti trattati con la sola CRT. In particolare, 90 pazienti (6.7%) del gruppo CRT morivano per insufficienza di pompa

in confronto a 100 pazienti (9.7%) del gruppo randomizzato a terapia farmacologica ottimizzata. Ciò significa che 33 pazienti devono essere trattati con CRT per evitare una morte dovuta a peggioramento dello scompenso. Poiché la CRT influenza direttamente la funzione miocardica nello scompenso cardiaco, l'effetto positivo sulla sopravvivenza dovuto alla CRT può essere attribuito proprio alla significativa riduzione del 38% di mortalità per progressione dello scompenso.

Per quanto riguarda la morte cardiaca improvvisa, nella metanalisi di Rivero-Ayerza⁹ la CRT ha avuto complessivamente un effetto neutrale (6.4% di mortalità nel gruppo CRT vs. 5.9% nel gruppo di controllo). Nel trial COMPANION² è stato osservato un modesto incremento della morte improvvisa nei pazienti sottoposti a CRT in confronto ai controlli. Inoltre, la mediana del tempo di comparsa della morte improvvisa era minore nel gruppo CRT (186 giorni) rispetto al gruppo trattato con CRT e defibrillatore (341 giorni) e ai controlli (253 giorni). Negli studi con follow-up più breve, come il MUSTIC e il MUSTIC-AF^{5,7}, la maggior parte delle morti improvvisate si sono verificate durante pacing biventricolare. Il CARE-HF⁴ ha riportato una riduzione non significativa, durante il follow-up, della morte cardiaca improvvisa nei pazienti sottoposti a CRT in confronto ai controlli (9.4 vs 7.0%, P=0.25). Come si è detto, raggruppando i dati di tutti questi studi insieme, non è stato osservato alcun effetto della CRT sul verificarsi della morte cardiaca improvvisa.

Riduzione della mortalità: solo CRT o anche defibrillatore?

Come esposto in precedenza, solo recentemente grazie allo studio CARE-HF⁴ è stata dimostrata una riduzione significativa della mortalità globale per scompenso cardiaco nei pazienti sottoposti a CRT. Mettendo insieme i dati degli studi randomizzati che hanno valutato l'effetto della CRT da sola in confronto alla terapia farmacologica ottimizzata, la metanalisi di Rivero-Ayerza⁹ conferma che la CRT conferisce un beneficio del 29% sulla sopravvivenza globale. È stato fatto notare che la riduzione assoluta del 3.8% della mortalità globale ottenuta con la CRT è simile a quella assoluta osservata con ACE-inibitori e beta-bloccanti¹³⁻¹⁴; essa, inoltre, è stata ottenuta in aggiunta al beneficio conferito dalle terapie farmacologiche salvavita. Questi dati sono di straordinaria portata e aprono nuove prospettive su quali siano effettivamente i pazienti in cui è necessario associare al pacing biventricolare anche la funzione di defibrillatore.

Conclusioni

La CRT da sola è in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause in pazienti sintomatici per scompenso cardiaco e ormai refrattari alla terapia farmacologica convenzionale. Essa, in particolare, riduce la mortalità dovuta al peggioramento dello scompenso mentre non influenza la morte cardiaca improvvisa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *ESC Guidelines on Heart Failure Therapy*. Eur Heart J 2005; 26:1115-40
- 2) *Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM*. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350:2140-50
- 3) *Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC*. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873-880
- 4) *Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L*. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352:1539-49
- 5) *Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC*. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:111-118
- 6) *Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnfeld O, Kirkels H*. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002; 39:2026-33
- 7) *Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC*. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial brillation. Eur Heart J 2002; 23:1780-87
- 8) *Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR*. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003; 289:730-740
- 9) *Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ*. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2006; 27:2682-88
- 10) *MERIT-HF Study group*. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-07
- 11) *Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV*. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population based study. Arch Intern Med 2002; 162:1689-94
- 12) *Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L*. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart 2003; 89:42-48
- 13) *Garg R, Yusuf S*. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995; 273:1450-56
- 14) *Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL*. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 134:550-560