

Terapia con inotropi nello scompenso cardiaco acuto: rivisitazione critica delle evidenze scientifiche e cliniche per levosimendan nel contesto del trattamento tradizionale

Giuseppe Ambrosio¹, Andrea Di Lenarda², Francesco Fedele³, Domenico Gabrielli⁴, Marco Metra⁵, Fabrizio Oliva⁶, Gianpiero Perna⁴, Michele Senni⁷, Renata De Maria⁸

¹Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia, ²Centro Cardiovascolare, Dipartimento Interaziendale di Cardiologia di Area Vasta, ASS1 Triestina, Trieste, ³Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Sapienza Università di Roma, ⁴Cardiologia Ospedaliera, Presidio Lancisi OORR, Ancona, ⁵Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata e Dipartimento Cardio-Toracico, Università e Spedali Civili, Brescia, ⁶Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano, ⁷Unità Semplice Dipartimentale di Medicina Cardiovascolare, Dipartimenti Cardiovascolare e di Medicina Interna, Ospedali Riuniti, Bergamo, ⁸Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Catecholamines;
Heart failure;
Inotropic agents;
Levosimendan;
Phosphodiesterase inhibitors; Prognosis.

The clinical heterogeneity of acute heart failure and the low number of controlled trials, to date, are the main causes of the lack of agreement on therapeutic objectives, uncertainty on the most appropriate management, and difficulties to obtain robust evidence for the treatment of this syndrome. The inappropriate use of inotropic agents is one of the most common pitfalls shown by registries. Two to 10% of patients admitted for acute heart failure present with a low output syndrome, a clinical profile associated with high mortality, where inotropes may be a rational therapeutic choice. Crucial points for an effective use of inotropes are an accurate evaluation and selection of patients, tailoring of therapeutic schemes and strict patient monitoring.

Beta-adrenergic agonists and phosphodiesterase inhibitors increase myocardial oxygen demand, favor arrhythmias and may cause peripheral vasodilation with a secondary decrease in coronary perfusion pressure. These effects may translate in myocardial ischemia, loss of cardiomyocytes and accelerated ventricular remodeling with worse prognosis. Levosimendan, a novel inotropic agent studied according to the principles of evidence-based medicine, augments myocardial contractility without changes in intracellular calcium concentrations, and with minimal impact on myocardial oxygen consumption.

This paper, based on an expert consensus, aims to suggest criteria for the appropriate use of inotropic agents in acute heart failure, based on a critical appraisal of the existing evidence and clinical experience.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (7): 422-433)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 2 febbraio 2009; nuova stesura il 3 aprile 2009; accettato il 6 aprile 2009.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Renata De Maria

Istituto di Fisiologia
Clinica del CNR
Dipartimento
Cardiologico
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: renata_de_maria@
hotmail.com

Lo scompenso cardiaco acuto rappresenta la principale causa di ricovero ospedaliero nel paziente di età ≥ 65 anni, assorbe oltre i due terzi dei costi diretti legati alla sindrome e rappresenta il 3-5% della spesa sanitaria totale dei paesi occidentali. Peraltro, solo nel 2005 sono state formulate dalla Società Europea di Cardiologia linee guida specifiche¹, ed è stata proposta una classificazione per lo scompenso acuto, rivisitata nel 2008², in cui opportunamente si sottolinea l'estrema eterogeneità clinica dei pazienti che richiedono un trattamento in emergenza per segni e sintomi correlati a disfunzione cardiaca.

L'eterogeneità clinica dello scompenso acuto è la principale causa della mancanza d'accordo sugli obiettivi del trattamento, della poca chiarezza sulla gestione più appropriata di questi pazienti, della difficoltà a raccogliere solide evidenze sui farmaci attual-

mente impiegati nella terapia di questa sindrome^{3,4}. Indagini e registri di patologia⁵⁻¹¹ su oltre 200 000 pazienti hanno consentito di verificare la prevalenza dei diversi quadri clinici e ne hanno chiarito la prognosi intra-ospedaliera e a distanza, ma solo recentemente sono stati condotti studi randomizzati, controllati con placebo, con sufficiente numerosità e con obiettivi clinici che hanno fornito dati consistenti su efficacia e tollerabilità a breve e lungo termine di diverse opzioni farmacologiche.

Una delle maggiori criticità emerse da questi studi è l'utilizzo spesso non adeguato degli agenti inotropi. Scopo di questo documento, frutto del consenso di esperti, è quello di fornire gli strumenti per l'impiego appropriato degli inotropi nello scompenso acuto, sulla base di una rivisitazione critica delle evidenze disponibili e della esperienza clinica.

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La popolazione con scompenso cardiaco acuto è caratterizzata da una marcata eterogeneità clinica. La quota di pazienti con segni di bassa portata è numericamente ridotta, ma presenta un alto rischio di mortalità. Gli inotropi tradizionali, beta-agonisti e inibitori delle fosfodiesterasi, provocano aumento del calcio citosolico, con incremento del consumo miocardico di ossigeno, potenziale sviluppo di tachiaritmie e di eccessiva vasodilatazione periferica e conseguente ipoperfusione coronarica. Questi meccanismi fisiopatologici sono ritenuti alla base dell'eccesso di mortalità associato agli inotropi tradizionali. Fra i nuovi inotropi con diverso meccanismo d'azione, il calcio-sensibilizzatore levosimendan aumenta la contrattilità miocardica ma non incrementa i livelli di calcio nel citosol; in studi clinici controllati, in pazienti con scompenso acuto ha documentato effetti emodinamici e neuroormonali favorevoli senza aumento della mortalità.

Questioni aperte. La chiave di un razionale ed efficace utilizzo degli inotropi sta nell'accurata valutazione e selezione del paziente, nell'adattamento degli schemi posologici e in un attento monitoraggio del trattamento. Questa revisione, basata sul consenso di esperti, si propone di contestualizzare il ruolo, ad oggi non ben definito, degli agenti inotropi in diversi contesti clinici.

Le ipotesi. Alcune situazioni potrebbero, secondo gli autori, giovare di un utilizzo preferenziale di levosimendan. Nel paziente con pressione sistolica >100 mmHg ma <120 mmHg persistente dopo trattamento con diuretico e vasodilatatore, in presenza di severa disfunzione contrattile, segni di congestione e/o ipoperfusione d'organo, come disfunzione renale e/o epatica, levosimendan può essere preferito ad altri agenti per le sue proprietà di vasodilatazione, di incremento della contrattilità senza aumento del consumo di ossigeno, di cardioprotezione e nefroprotezione. In pazienti non gravemente ipotensi, con eziologia ischemica, o con riacutizzazione di scompenso cronico avanzato e/o in terapia betabloccante, levosimendan presenta presupposti teorici ed evidenze di letteratura che ne suggeriscono un preferenziale impiego rispetto agli inotropi tradizionali. Infine, levosimendan potrebbe essere utilmente embricato agli inotropi tradizionali in pazienti con ipotensione severa (pressione <90 mmHg) non svezabili dalle amine simpaticomimetiche.

Inotropi: in quali pazienti?

Nella maggioranza dei casi, le ospedalizzazioni per scompenso acuto sono dovute a congestione/sovraccarico di volume con pressioni di riempimento cronicamente elevate^{5,6}. Il trattamento di prima linea in questi pazienti è il diuretico per via endovenosa, eventualmente associato a vasodilatatori. La quota di pazienti con scompenso acuto che presenta ipotensione arteriosa e/o segni di ipoperfusione periferica da bassa portata, profilo clinico nell'ambito del quale si colloca la scelta terapeutica di un farmaco inotropo, varia dal 2% al 10%. Questo profilo emodinamico si associa ad un'elevata mortalità^{5-7,11} e ad un incremento dei marcatori di necrosi miocardica.

In questi pazienti si deve innanzitutto escludere che la bassa portata cardiaca sia secondaria ad una relativa ipovolemia. Il riscontro di basse pressioni di riempimento ven-

tricolare e/o l'assenza di segni di congestione all'eco-Doppler (ad es. congestione cavale, pattern restrittivo di riempimento e/o altri segni di elevate pressioni di riempimento) pongono indicazione alla somministrazione di fluidi e non di altri farmaci cardiovascolari. Una valutazione eco-Doppler è anche fondamentale per escludere una bassa portata causata da stenosi valvolare, cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva e patologie del pericardio.

Un aspetto cruciale è l'identificazione dell'ischemia miocardica come fattore precipitante o patologia sottostante lo scompenso acuto¹²: la cardiopatia ischemica è l'eziologia prevalente in oltre metà dei pazienti ricoverati e si associa ad una prognosi peggiore, come dimostrato anche dal significato prognostico di un'elevata troponina plasmatica in pazienti con scompenso acuto¹³. L'impiego degli inotropi dovrebbe essere limitato alla fase iniziale del trattamento acuto, fino alla stabilizzazione emodinamica e al raggiungimento di un'adeguata perfusione d'organo. Se non è possibile raggiungere una soddisfacente stabilità emodinamica con il trattamento inotropo, può essere necessario attivare sistemi di supporto meccanico al circolo, generalmente come ponte a trattamenti alternativi del danno d'organo reversibile.

Meccanismo d'azione dei farmaci inotropi

L'efficacia e gli effetti collaterali dei farmaci inotropi sono strettamente dipendenti dal loro meccanismo d'azione (Figura 1)¹⁴. Ci sembra quindi importante riassumere le principali caratteristiche ed effetti emodinamici (Tabella 1) degli inotropi attualmente disponibili, soffermandoci prevalentemente sulle differenze in termini di costo energetico.

Amine simpaticomimetiche**Dopamina**

Dopamina ha un meccanismo d'azione dose-dipendente. A dosi $\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, cosiddette "renali", agisce sui recettori dopaminergici provocando vasodilatazione prevalentemente nei distretti renale, splancnico, coronarico e cerebrale^{15,16}. Il suo impiego, almeno a basse dosi, la rende potenzialmente utile per migliorare la perfusione e la funzione renale, con ampia variabilità delle risposte individuali^{17,18}. Il ruolo di dopamina, anche come farmaco "nefroprotettore", è estremamente controverso. La sua azione vasodilatatrice a livello renale si verificherebbe prevalentemente nella corticale, anziché nella midollare, più a rischio di ischemia e necrosi tubulare: una redistribuzione sfavorevole del flusso ematico intrarenale potrebbe quindi aumentare il rischio di ischemia e necrosi tubulare^{1,2,19,20}.

A dosi maggiori, fino a $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dopamina aumenta la contrattilità miocardica per stimolazione dei recettori beta-adrenergici e conseguente aumento dei livelli di AMP ciclico e di calcio intracellulare. Infine, a dosi $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ha azione agonista sui recettori alfa-adrenergici e determina anche vasocostrizione periferica.

Dobutamina

Dobutamina è attiva prevalentemente sui recettori β_1 -adrenergici, con parziale azione agonista anche sui recettori β_2 -adrenergici e si somministra senza bolo iniziale in genere iniziando alla velocità di 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ che può essere au-

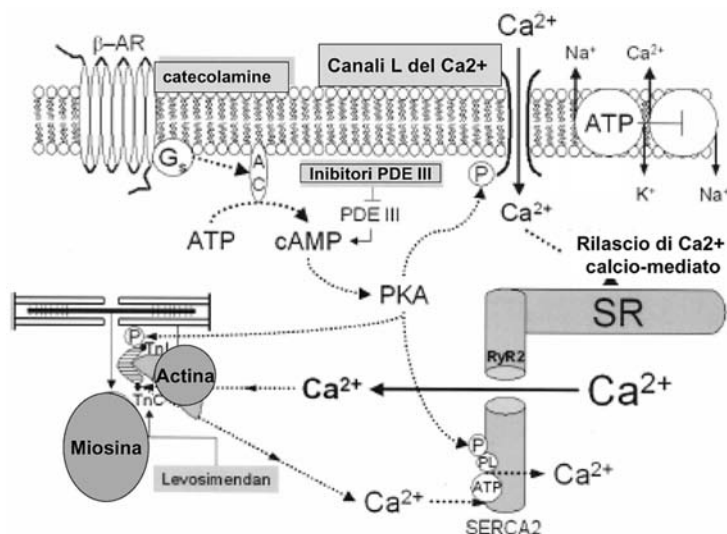


Figura 1. Siti molecolari d'azione degli inotropi. La stimolazione dei recettori beta-adrenergici delle amine simpaticomimetiche e l'inibizione della fosfodiesterasi III (PDE III) aumentano i livelli di AMP ciclico (cAMP) che, attraverso la proteinkinasi A (PKA) fosforila la proteina del canale del calcio fosfolambano (PL) e troponina I favorendo l'influsso di ioni calcio, con successiva mobilitazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico nel citosol attraverso il recettore tipo 2 della rianodina (RyR2). Il calcio nel citosol si lega alla troponina C (TnC) e inizia la contrazione (effetto inotropo). La fosforilazione del PL stimola il rilascio aumentando la ricaptazione di calcio nel reticolo sarcoplasmatico da parte dell'isoforma 2 della calcio-ATPasi (effetto lusitropo). La fosforilazione della troponina I (TnI) aumenta la velocità di rilascio riducendo la sensibilità dei miofilamenti al calcio. Levosimendan si lega alla TnC durante la sistole e così aumenta la sensibilità dei miofilamenti al calcio senza alterarne le concentrazioni citosoliche. AC = adenilato-ciclasi; β-AR: recettore beta-adrenergico; G_s = proteine stimolatorie che legano il nucleotide guanilico. Da Toller e Stranz¹⁴, con il permesso di Lippincott Williams & Wilkins.

Tabella 1. Confronto degli effetti emodinamici dei farmaci inotropi.

	PC	FC	PTDVS	PAP	RVP	PAS	GS
Dobutamina	↑	↑↑	↓	↓	↓		↑
Dopamina	↑	↑?					↑
Milrinone	↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑
Enoximone	↑	↑?			↓↓	↓↓	↑
Levosimendan	↑	↑			↓↓	↓↓	↑

FC = frequenza cardiaca; GS = gittata sistolica; PAP = pressione arteriosa polmonare; PAS = pressione arteriosa sistolica; PC = portata cardiaca; PTDVS = pressione telediastolica ventricolare sinistra; RVP = resistenze vascolari periferiche.

mentata fino a 20 µg/kg/min. Gli effetti emodinamici sono proporzionali alla dose ed hanno inizio in pochi minuti, ma possono essere necessari fino a 10 min per ottenere il picco dell'effetto. L'infusione di dobutamina si associa in maniera dose-dipendente a tachicardia e ad aumentata incidenza di aritmie e, per durate >24h, a tachifilassi. Dobutamina favorisce l'ingresso del potassio nelle cellule, con conseguente ipokaliemia e rischio di tachiaritmie²¹. È necessario quindi un monitoraggio attento del paziente. Nello scompenso cronico grave una singola infusione di dobutamina di 3-5 giorni ha dimostrato di migliorare i sintomi fino a 30 giorni²² e l'uso intermittente del farmaco in pazienti ambulatoriali ha dimostrato di migliorare la classe funzionale, pur determinando un incremento della mortalità^{23,24}.

Inibitori delle fosfodiesterasi

Gli inibitori della fosfodiesterasi III impediscono la degradazione dell'AMP ciclico e quindi riproducono gli effetti della beta-stimolazione; a differenza delle amine simpaticomimetiche, hanno anche un'azione vasodilatatrice periferica diretta^{25,26}.

comimetiche, hanno anche un'azione vasodilatatrice periferica diretta^{25,26}. Poiché il sito d'azione degli inibitori della fosfodiesterasi III è a valle dei recettori beta-adrenergici, la loro azione è meno influenzata da un'eventuale terapia betabloccante concomitante.

Rispetto a dobutamina, milrinone, non commercializzato in Italia, ed enoximone riducono in maggior misura le pressioni di riempimento ventricolare, le resistenze vascolari sistemiche e la pressione arteriosa con una minore azione tachicardizzante e di incremento del consumo miocardico di ossigeno^{25,26}. Per l'azione vasodilatatrice periferica associata, vanno somministrati con cautela a pazienti con ipotensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica ≤90 mmHg).

Enoximone deve essere somministrato in bolo alla dose di 0.5 mg/kg a velocità non superiore a 12.5 mg/min, seguito dall'infusione ad una velocità da 2.5-5 a 20 µg/kg/min fino ad un periodo totale di terapia di 48h. Tra gli effetti collaterali sono stati documentati tachicardia, tachiaritmie, ipotensione, diarrea e, soprattutto durante infusione prolungate, piastrinopenia.

I calcio-sensibilizzatori: levosimendan

Tra i calcio-sensibilizzatori il più studiato e l'unico attualmente disponibile per l'uso clinico è levosimendan, che determina un aumento della contrattilità miocardica sensibilizzando le proteine contrattili al calcio senza aumentarne le concentrazioni intracellulari²⁷. Questo peculiare meccanismo d'azione permette di ottenere un effetto inotropo positivo senza gli effetti proapoptotici ed aritmogeni dell'aumento del calcio libero intracitoplasmatico e senza effetti sfavorevoli sul consumo miocardico di ossigeno e sul rilascio cellulare (Figura 1). Levosimendan, inoltre, apre i canali del potassio ATP-sensibili nelle cellule muscolari lisce vasali, provocando vasodilatazione periferica ar-

teriosa e venosa e vasodilatazione coronarica: questa proprietà sarebbe anche responsabile di effetti cardioprotettivi sul miocardio ischemico²⁷. Poiché l'azione farmacologica della molecola è indipendente dalla stimolazione o inibizione del beta-recettore, il farmaco non risente negativamente del betablocco, e può agire sinergicamente con le catecolamine. Ad alte dosi, levosimendan avrebbe una lieve azione di inibizione delle fosfodiesterasi, potenzialmente responsabile di tachicardia e di effetti aritmogeni^{1,27}.

Il profilo farmacocinetico di levosimendan è peculiare rispetto agli inotropi tradizionali²⁸: raggiunge il picco plasmatico entro 1h dall'infusione, l'emivita è di circa 1h, ma è metabolizzato a due molecole attive, una delle quali è un metabolita acetilato (OR-1855) con un'emivita di 80-90h, che spiega la persistenza degli effetti farmacologici per 1-2 settimane^{29,30}.

Lo schema posologico di levosimendan prevede una dose di carico di 6-12 µg/kg in 10 min e la successiva infusione continua per 24h a 0.1 µg/kg/min con possibili adeguamenti posologici a 0.05 o 0.2 µg/kg/min. Il bolo iniziale va evitato se la pressione arteriosa sistolica è <100 mmHg. Se la clearance della creatinina è <30 ml/min, l'emivita del metabolita OR-1855 è significativamente prolungata e le sue concentrazioni plasmatiche di picco doppie rispetto a soggetti normali, con un potenziale rischio di accumulo³¹. Non si è osservato sviluppo di assuefazione agli effetti emodinamici del farmaco, né deterioramento clinico o emodinamico alla sospensione, verosimilmente grazie alla presenza del metabolita attivo^{29,30}.

Nel paziente con scompenso gli effetti emodinamici, dose-dipendenti, dell'infusione di levosimendan sono incremento della portata cardiaca e della gittata sistolica, riduzione delle pressioni di riempimento ventricolari e delle resistenze vascolari periferiche e polmonari^{32,33}, miglioramento della funzione diastolica³⁴. Levosimendan ha effetti favorevoli sulle alterazioni neuroormonali e infiammatorie dello scompenso e sul flusso coronarico³². Gli eventi avversi più frequentemente riportati comprendono tachicardia ventricolare, ipotensione, fibrillazione atriale, extrasistolia ventricolare, tachicardia, ipokaliemia, riduzione dell'emoglobina³⁵.

Gli effetti positivi sull'emodinamica sistemica e coronarica ottenuti senza aumento del consumo miocardico di ossigeno, unitamente alle altre azioni sopra menzionate, potrebbero conferire al farmaco proprietà cardioprotettive (Tabella 2).

Effetti sul decorso clinico

Inotropi tradizionali

Studi osservazionali hanno suggerito un impatto prognostico negativo degli inotropi tradizionali pur in assenza di dati prospettici su gruppi di pazienti simili per caratteristiche cliniche ed emodinamiche.

Nel Registro Italiano dello Scompenso Acuto⁷ l'utilizzo di inotropi era associato ad un rischio quasi triplo di decesso. In un'analisi retrospettiva del registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry)³⁶ la somministrazione di milrinone o dobutamina correlava, rispetto all'impiego di vasodilatatori, nitroglicerina o nesiritide, con un eccesso di mortalità (25.8 vs 12.5%) significativo dopo correzione per le diverse caratteristiche iniziali dei pazienti, anche dopo l'esclusione dall'analisi dei soggetti con pressione arteriosa sistolica all'ingresso <90 mmHg.

Anche nello studio ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness)³⁷, che ha valutato un gruppo di pazienti ad alto rischio, con verosimile particolare sensibilità alla somministrazione di inotropi, il trattamento con questi farmaci, sia da soli sia associati a vasodilatatori, è risultato correlato ad un eccesso di mortalità dopo la dimissione. In particolare la combinazione di più inotropi è associata a marcato incremento del rischio di mortalità³⁸.

Benché dobutamina sia il prototipo degli agenti inotropi somministrati a pazienti con scompenso acuto, l'impiego di questa amina si è basato, fino ai recenti studi di confronto con levosimendan, su limitate casistiche studiate con obiettivi emodinamici o di esito clinico a breve termine³⁹.

Un'analisi retrospettiva dello studio FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)²⁴ aveva mostrato un incremento di mortalità nei pazienti trattati con dobutamina (70.5 vs 37.1%; p = 0.0001) con persistente significatività anche dopo aggiustamento per le altre variabili correlate con la gravità dello scompenso e le terapie concomitanti.

Una recente revisione di 16 studi, non specificamente condotti nello scompenso acuto, con inotropi che agiscono attraverso il sistema adrenergico per un totale di 474 pazienti, ha documentato una tendenza ad un incremento della mortalità rispetto al placebo con l'uso di inotropi tradizionali, senza apparenti differenze fra amine simpaticomimetiche e inibitori della fosfodiesterasi III⁴⁰.

Gli unici dati prospettici sugli inibitori delle fosfodiesterasi derivano dall'OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospec-

Tabella 2. Relazione fra meccanismi d'azione ed effetti terapeutici di levosimendan.

Meccanismo molecolare	Fisiopatologia	Effetto farmacologico	Effetto terapeutico
Legame selettivo alla troponina C	Sensibilizzazione al calcio	Inotropo lusitropo	Aumento funzione di pompa Riduzione pressioni di riempimento
Apertura canali del potassio cellule muscolari lisce	Iperpolarizzazione	Vasodilatazione in tutti i distretti vascolari	Riduzione postcarico Effetto antischemico Miglioramento perfusione Normalizzazione neuroormoni
Apertura canali del potassio a livello mitocondriale nel cardiomiocita	Protezione mitocondriale durante ischemia-riperfusione	Precondizionamento Effetto antischemico e antiapoptotico	Cardioprotezione

tive Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure)⁴¹, studio in cui sono però stati arruolati pazienti con segni di congestione, ma senza indicazione assoluta alla terapia con inotropi. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nella durata della degenza e nella mortalità, risultata tuttavia più elevata nel gruppo assegnato a milrinone (10.3 vs 8.9% con placebo, a 60 giorni), che presentava anche un'incidenza circa 3 volte superiore di eventi sfavorevoli come ipotensione prolungata (10.6 vs 3.2%) o aritmie atriali di nuova insorgenza (4.6 vs 1.5%). Ad una successiva analisi retrospettiva di questo studio, l'eccesso di mortalità nel gruppo trattato con milrinone era concentrato nei pazienti con eziologia ischemica dello scompenso⁴².

I meccanismi con cui i farmaci inotropi tradizionali possono peggiorare la prognosi sono molteplici e per lo più riconducibili all'eccessivo incremento del consumo miocardico di ossigeno ed alla vasodilatazione periferica, potenzialmente associata ad un calo della pressione di perfusione coronarica, che possono risultare, particolarmente in pazienti con sottostante cardiopatia ischemica, in aggravamento di un'ischemia miocardica e fenomeni di miocitolisi, apoptosi, riduzione degli elementi contrattili e rimodellamento ventricolare. Pertanto esistono molti dubbi sulla reale efficacia e sicurezza del trattamento con farmaci inotropi tradizionali, soprattutto in pazienti con concomitante cardiopatia ischemica.

Levosimendan: forse non solo un altro inotropo

Nel corso degli ultimi anni levosimendan è stato studiato in vari trial clinici controllati e randomizzati (Tabella 3)^{41,43-47}.

Nello studio LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine)⁴³, l'obiettivo primario di miglioramento emodinamico (Tabella 3) è stato raggiunto nel 28% del gruppo levo-

simendan e nel 15% del gruppo dobutamina ($p = 0.022$). Le differenze a favore di levosimendan sono risultate più marcate nei pazienti in terapia betabloccante. Oltre ai favorevoli effetti emodinamici era stato anche osservato un più alto tasso di sopravvivenza a 6 mesi con levosimendan rispetto a dobutamina (26 vs 38%, $p = 0.029$); risultati, questi, basati su un'analisi non predeterminata di uno studio, da questo punto di vista, numericamente sottodimensionato, che avevano sollevato eccessive aspettative.

Lo studio RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Efficacy of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure After Myocardial Infarction)⁴⁴ ha testato la sicurezza di impiego di levosimendan in 504 pazienti con disfunzione postinfartuale del ventricolo sinistro. Con uno schema di somministrazione che prevedeva bolo e successiva infusione continua, levosimendan non ha aumentato il rischio di ischemia o ipotensione e ha ridotto l'incidenza di peggioramento dello scompenso a 6h e 24h (7.2 vs 13.7%, $p < 0.03$) e della mortalità a 14 giorni (11.7 vs 19.6%, $p < 0.031$).

I successivi studi REVIVE-1 (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)⁴⁵, REVIVE-2⁴⁶ e SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)⁴⁷ erano finalizzati a confermare gli effetti favorevoli di levosimendan sui sintomi, rispetto al placebo (REVIVE) e sulla sopravvivenza, rispetto a dobutamina (SURVIVE) in pazienti con scompenso acuto. Negli studi REVIVE l'obiettivo primario, un endpoint composito comprendente un miglioramento clinico da moderato a marcato, a 6h e 24h e 5 giorni, in assenza di un peggioramento, definito come morte o ulteriore deterioramento clinico successivo tale da richiedere la reistituzione di una terapia endovenosa, è stato raggiunto in una proporzione superiore di pazienti con levosimendan rispetto al placebo ($p = 0.015$). Con levosimen-

Tabella 3. Studi clinici randomizzati controllati con inotropi nello scompenso cardiaco acuto.

Studio	Anno	N.	Pazienti	Attivo	Confronto	Posologia	Endpoint primario	Risultato	p
OPTIME-CHF ⁴¹	2002	951	AHF FE <35% Non shock cardiogeno	Milrinone	Placebo	Infusione 48h 0.5 µg/kg/min	Giorni in ospedale a 60-90 giorni	12.5 ± 14 M 12.3 ± 14.1 P	0.71
LIDO ⁴³	2002	203	AHF FE <35% IC <2.5 l/min/m ² PCP >15 mmHg	Levosimendan	Dobutamina	Bolo 24 µg/kg seguito da infusione 24h 0.1-0.2 µg/kg/min	↑ >30% IC ↓ >25% PCP	28% L 15% P	0.022
RUSSLAN ⁴⁴	2002	504	Disfunzione ventricolare post-IMA	Levosimendan	Placebo	Bolo 12-24 µg/kg + infusione 6h 0.1-0.2-0.4 µg/kg/min	Ipotensione Ischemia miocardica	10.8% P 13.4% L	0.456
REVIVE-1 ⁴⁵	2003	100	AHF FE <35% Dispnea a riposo persistente	Levosimendan	Placebo	Bolo 12 µg/kg in 10 min seguito da infusione 0.1 µg/kg/min x 50 min e 0.2 µg/kg/min x 23h	Miglioramento clinico	Migliorati 33% L 14% P Peggiorati 24% L 37% P	0.029
REVIVE-2 ⁴⁶	2006	600	AHF FE <35% Dispnea a riposo persistente	Levosimendan	Placebo	Bolo 12 µg/kg in 10 min seguito da infusione 0.1 µg/kg/min x 50 min e 0.2 µg/kg/min x 23h	Miglioramento clinico	Migliorati L +6% vs P Peggiorati L -7% vs P	0.015
SURVIVE ⁴⁷	2007	1327	AHF FE <30% Dispnea a riposo oliguria IC <2.2 l/min/m ² PCP >18 mmHg	Levosimendan	Dobutamina	Bolo 12 µg/kg in 10 min seguito da infusione 0.1 µg/kg/min x 50 min e 0.2 µg/kg/min x 23h	Mortalità a 180 giorni	26% L 28% D	0.40

AHF = scompenso cardiaco acuto; D = dobutamina; FE = frazione di eiezione; IC = indice cardiaco; IMA = infarto miocardico acuto; L = levosimendan; M = milrinone; P = placebo; PCP = pressione capillare polmonare.

dan la percentuale di pazienti che ha ripreso la terapia endovenosa è anche stata inferiore (15 vs 26%), le concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono diminuite in misura maggiore e la durata dell'ospedalizzazione è risultata inferiore di 2 giorni ($p = 0.001$) rispetto al placebo; tuttavia, si è avuta anche una maggiore incidenza di ipotensione, fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare⁴⁶.

Nello studio SURVIVE⁴⁷ sono stati randomizzati a levosimendan o dobutamina pazienti con scompenso acuto e bassa portata, non responsivi al trattamento con diuretici e vasodilatatori. Levosimendan era somministrato con le stesse modalità dello studio REVIVE; l'infusione di dobutamina era iniziata alla dose di $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aumentata fino a $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per un minimo di 24h. La sopravvivenza a 180 giorni, obiettivo primario dello studio, non è stata diversa nel gruppo levosimendan (26%) rispetto al gruppo dobutamina (28%), così come gli endpoint secondari di mortalità a 31 giorni, numero di giorni vivi e fuori dell'ospedale, variazioni nella dispnea e nello stato clinico globale valutati dal paziente. I pazienti trattati con levosimendan hanno presentato una riduzione dei livelli di BNP significativamente maggiore a 24h, 3 e 5 giorni, ma valori pressori inferiori per la durata dell'infusione, frequenza cardiaca più elevata fino al quinto giorno, e maggiore incidenza di fibrillazione atriale e ipokaliemia.

Una pubblicazione successiva⁴⁸ ha riportato i risultati di analisi prespecificate riguardanti l'effetto della presenza delle covariate "storia di scompenso cardiaco" e "trattamento betabloccante" al momento della randomizzazione sulla mortalità. Nei pazienti con storia di scompenso cardiaco, la mortalità a 14 giorni è risultata inferiore nel gruppo trattato con levosimendan ($n = 1171$) rispetto a quelli trattati con dobutamina [7 vs 10.3%; rischio relativo (RR) 0.67, intervallo di confidenza (IC) 0.45-0.99, $p = 0.045$]. Anche nei pazienti in terapia betabloccante ($n = 669$) la mortalità a 5 giorni era risultata inferiore (1.5 vs 5.1%, RR 0.29, IC 95% 0.11-0.78, $p = 0.01$) nel gruppo trattato con levosimendan rispetto a quello randomizzato a dobutamina⁴⁸. L'analisi della mortalità a breve termine, sebbene non rappresentasse l'obiettivo primario del SURVIVE, è tuttavia coerente con le indicazioni regolatorie per la valutazione di efficacia dei trattamenti per lo scompenso acuto⁴⁹.

Dagli studi REVIVE e SURVIVE emerge come la modalità di somministrazione di levosimendan con bolo ad alta dose e successiva infusione alla dose più elevata ($0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), finalizzata ad ottenere il massimo effetto emodinamico, comporti un alto rischio di eventi avversi in pazienti particolarmente compromessi, già trattati con massime dosi di diuretici e vasodilatatori. Il LIDO, che ha reclutato pazienti in condizioni relativamente stabili, accuratamente monitorati, impiegando una dose massima in infusione continua di $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ha documentato una minore incidenza di eventi avversi.

Una recente revisione sistematica⁵⁰ conferma la sicurezza d'uso di levosimendan: il farmaco non incrementa la mortalità rispetto al placebo (6 studi, 1578 pazienti, RR 0.83, IC 95% 0.62-1.10, $p = 0.2$) e si associa ad una maggiore sopravvivenza rispetto alla terapia standard con dobutamina (8 studi, 1979 pazienti, RR 0.75, IC 95% 0.61-0.92, $p = 0.005$).

La disamina dei risultati dei trial clinici riguardanti levosimendan⁵¹ impone alcune considerazioni. Gli obiettivi terapeutici nello scompenso acuto devono essere diversi dallo scompenso cronico: il miglioramento dei sintomi resta un obiettivo primario per i nuovi farmaci, ma non può prescindere da una valutazione degli effetti sul decorso clinico, quali il successivo andamento della sintomatologia, l'incidenza di riospedalizzazioni, la mortalità intraospedaliera e quella a 30-60 giorni^{2,51}. Alla luce delle evidenze disponibili, questioni ancora aperte nella scelta e gestione del trattamento intropo rimangono l'identificazione dei pazienti che possono maggiormente beneficiare dell'uso di levosimendan rispetto agli inotropi tradizionali e lo sfruttamento completo delle proprietà di cardio- e nefroprotezione del farmaco. Nei paragrafi che seguono analizzeremo il possibile utilizzo preferenziale di levosimendan in particolari scenari clinici, pur riconoscendo i limiti di questo approccio in termini di numerosità delle casistiche disponibili.

Cardiopatía ischemica

La sicurezza d'uso degli inotropi tradizionali in pazienti con cardiopatía ischemica è incerta e il loro impiego deve essere considerato con cautela, per il più elevato rischio di eventi avversi e peggioramento della prognosi^{12,13}. Gli effetti neutri sul consumo miocardico di ossigeno e le proprietà di cardioprotezione di levosimendan rappresentano le premesse teoriche per l'uso preferenziale del farmaco in questo gruppo di pazienti epidemiologicamente molto rilevante. La buona tollerabilità di levosimendan nel paziente ischemico è stata dimostrata in pazienti sottoposti ad angioplastica per sindrome coronarica acuta, senza scompenso acuto⁵²⁻⁵⁴, ma con grave disfunzione ventricolare sinistra⁴⁴.

Alcuni recenti lavori di piccole dimensioni hanno analizzato gli effetti di levosimendan nello shock cardiogeno postinfarto. In pazienti con infarto miocardico acuto e shock cardiogeno persistente 24h dopo rivascularizzazione, l'aggiunta di levosimendan alle sole amine simpaticomimetiche ha permesso di ottenere un incremento della portata cardiaca e una riduzione delle resistenze vascolari periferiche senza determinare ipotensione⁵⁵ con un miglioramento emodinamico significativo, di entità analoga al posizionamento di contropulsatore aortico⁵⁶. In una piccola casistica con shock cardiogeno postinfartuale, la sopravvivenza a 30 giorni è quasi raddoppiata nel gruppo trattato con levosimendan rispetto a enoximone (68.7 vs 37.5%, $p = 0.023$)⁵⁷. Questo dato va comunque considerato nel contesto di una popolazione numericamente esigua (32 pazienti), ma offre uno spunto interessante considerando che la differenza era esclusivamente attribuibile alla mortalità legata a disfunzione multiorgano con insufficienza renale acuta.

Disfunzione renale

L'incidenza di disfunzione renale almeno moderata in pazienti con scompenso acuto è elevata (20-40%) e il 27-45% sviluppa durante il ricovero un peggioramento acuto della funzione renale, generalmente nei primi giorni di degenza, con impatto negativo su prognosi e durata del ricovero^{58,59}. La disfunzione renale è spesso precipitata dal trattamento diuretico in acuto, fino allo sviluppo della sindrome cardio-

renale⁶⁰. Preservare la funzione renale è quindi un obiettivo imperativo nella gestione dello scompenso acuto. Gli inotropi tradizionali non sembrano avere un impatto negativo sulla funzione renale⁶¹. Studi preliminari documentano un effetto nefroprotettivo di levosimendan, ascrivibile a diversi meccanismi: incremento del flusso plasmatico renale conseguente al miglioramento emodinamico ed alla vasodilatazione renale diretta per l'azione sui canali del potassio ATP-dipendenti⁶²; antagonismo della contrazione delle cellule mesangiali indotta dall'angiotensina II, con conseguente incremento della superficie capillare e della filtrazione glomerulare, nonché le ipotizzate proprietà antinfiammatorie del farmaco, con un possibile effetto protettivo contro il danno tubulare ischemico.

Nel LIDO⁴³ il decremento medio della creatinemia a 24h è stato maggiore nei pazienti assegnati a levosimendan rispetto a dobutamina (0.1 vs 0.011 mg/dl, $p = 0.03$). In 88 pazienti con scompenso acuto Yilmaz et al.⁶³ hanno osservato un miglioramento significativo del filtrato glomerulare stimato solo nei pazienti randomizzati all'infusione di levosimendan rispetto al gruppo dobutamina. Zelmljic et al.⁶⁴ hanno randomizzato 40 pazienti con scompenso cronico avanzato in lista per trapianto cardiaco ad una singola infusione di levosimendan o nessun trattamento: nei 3 mesi successivi un decremento della creatinemia >0.5 mg/dl è stato rilevato nel 50% dei soggetti trattati con levosimendan rispetto al 10% dei controlli; il trattamento con levosimendan era il solo predittore indipendente del miglioramento della creatinemia, indipendentemente dalle variazioni della frazione di eiezione e del BNP, indicando ulteriori meccanismi nefroprotettivi del farmaco, al di là degli effetti emodinamici sulla perfusione renale.

I risultati pubblicati suggeriscono che il farmaco possa preservare e migliorare la funzione renale nel paziente scompensato; è quindi ragionevole credere che adeguati aggiustamenti posologici e uno stretto monitoraggio possano permettere l'impiego di levosimendan anche in presenza di disfunzione renale avanzata. Al momento, tuttavia, l'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) è citata come controindicazione all'uso di levosimendan nella scheda tecnica.

Scompenso cardiaco cronico riacutizzato in terapia betabloccante

La sospensione del betablocco in corso di instabilizzazione acuta dello scompenso va sempre valutata con attenzione per la possibilità di un ulteriore deterioramento del compenso⁶⁵. Alte dosi di betabloccante inibiscono la risposta farmacologica alla dobutamina: è stata documentata un'importante interazione fra trattamento betabloccante con metoprololo, e, soprattutto, carvedilolo, betabloccante non selettivo con forte legame al recettore β_1 , e ridotto effetto emodinamico della dobutamina⁶⁶. In pratica durante terapia betabloccante sono necessarie dosi di dobutamina superiori (15-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) per ottenere effetti emodinamici significativi, con un aumento del rischio di tachicardia, ipertensione ed aumento delle resistenze vascolari periferiche e polmonari. Gli inibitori della fosfodiesterasi III, che agiscono a valle del recettore beta-adrenergico^{66,67}, e levosimendan⁶⁸, che ha un meccanismo d'azione indipendente dal segnale adrenergico, mantengono i loro effetti emodinamici anche in corso di terapia betabloccante.

Sulla base di questi meccanismi fisiopatologici e della loro esperienza personale nell'utilizzo di inotropi, gli autori ritengono che levosimendan rappresenti un'importante opzione terapeutica nei pazienti in betablocco. Da un punto di vista di analisi statistica formale, tuttavia, l'argomento non è ancora completamente definito: risultati statisticamente significativi si sono infatti osservati solo per analisi *post-hoc* non prespecificate degli studi LIDO e SURVIVE. Nel SURVIVE, nei pazienti che assumevano betabloccanti ($n = 669$) si è osservato un miglioramento della sopravvivenza a 5 giorni ($p = 0.01$), non confermato a 14 giorni ($p = 0.1$)⁴⁸, mentre le analisi prespecificate in questo sottogruppo di pazienti per l'endpoint di mortalità per ogni causa a 180 giorni (primario) e 31 giorni (secondario) non hanno rilevato differenze (rispettivamente, $p = 0.69$ e $p = 0.55$) fra dobutamina e levosimendan⁴⁷.

Levosimendan in combinazione con altri inotropi

Per la potente vasodilatazione, levosimendan è controindicato in presenza di valori pressori <90 mmHg, quindi il farmaco non è impiegabile come unico agente per il trattamento dello shock cardiogeno. Tuttavia esperienze cliniche e dati di alcuni studi preliminari suggeriscono che l'utilizzo in associazione con le catecolamine, in pazienti con bassa portata refrattaria all'infusione di dobutamina, è possibile ed efficace, e può consentire lo svezzamento da altri inotropi. Nanas et al.⁶⁹ hanno valutato gli effetti dell'aggiunta di levosimendan, in bolo di 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguito da infusione di 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in pazienti con riacutizzazione di scompenso cronico avanzato refrattari al trattamento con dobutamina e furosemide. L'infusione combinata realizzava, senza variazioni della pressione, un significativo miglioramento del profilo emodinamico, persistente ad 1 settimana dalla fine del trattamento. Quindi l'aggiunta di levosimendan in chi non risponde ad un primo trattamento inotropo potrebbe consentire la stabilizzazione di pazienti in gravi condizioni, senza effetti limitanti sulla frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Come utilizzare gli inotropi nella pratica clinica

Interpretando le evidenze della letteratura alla luce dell'esperienza clinica, che rimane fondamentale nella gestione di pazienti tanto eterogenei e in condizioni così gravi, gli autori propongono le strategie di seguito riportate per il trattamento dei pazienti con scompenso acuto che necessitano di supporto alla funzione di pompa.

Selezione dei pazienti

Gli algoritmi proposti prevedono, in accordo con le linee guida², l'utilizzo primario dei valori di pressione arteriosa sistolica per la gestione terapeutica dei pazienti con scompenso acuto (Figure 2 e 3). Seppure sia stata documentata una forte correlazione inversa fra pressione arteriosa sistolica e mortalità intraospedaliera in pazienti ricoverati per scompenso acuto⁷⁰, è indispensabile sottolineare che il dato pressorio non va mai considerato isolatamente, ma in associazione agli altri determinanti emodinamici e alla luce di una completa valutazione clinica, che consideri l'età, la pressione arteriosa sistemica, inclusa quella abituale a domicilio, patologie e trattamenti concomitanti in grado

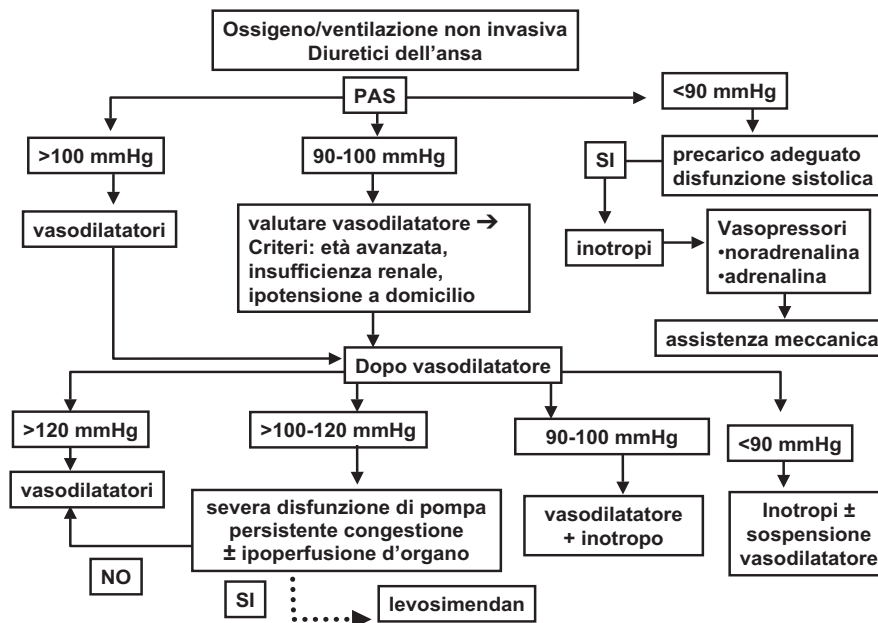


Figura 2. Approccio terapeutico all'esordio nel paziente con scompenso acuto e ipotensione. Indipendentemente dal profilo pressorio, in tutti i pazienti che si presentano con sintomi e segni di scompenso acuto, vi è indicazione a migliorare l'ossigenazione (ossigenoterapia/ventilazione non invasiva) e all'utilizzo di diuretici. Nei pazienti con pressione arteriosa sistolica (PAS) >100 mmHg è consigliato l'utilizzo di un vasodilatatore. Se, dopo trattamento con diuretico e vasodilatatore la PAS è persistentemente >100 mmHg ma <120 mmHg, in presenza di severa disfunzione contrattile, segni clinici di congestione e/o ipoperfusione d'organo, come documentata da disfunzione renale e/o epatica, può essere preso in considerazione, nell'opinione degli autori (freccia tratteggiata) l'uso di levosimendan come prima scelta. Il razionale della proposta fa riferimento alle proprietà oltre che di vasodilatazione, di incremento della contrattilità senza aumento del consumo miocardico di ossigeno, di cardioprotezione e nefroprotezione del farmaco. Nei pazienti con PAS 90-100 mmHg l'opzione vasodilatatore dovrà essere valutata in base ai parametri clinici (vedi Figura 3). Nel paziente con scompenso acuto e severa ipotensione all'esordio, dopo aver confermato la presenza di un precarico elevato, o comunque adeguato, e di disfunzione sistolica, è indicato un trattamento inotropo, con successivo svezzamento in caso di successivo miglioramento clinico. In presenza di ipotensione persistente dopo inotropo è necessario inserire un vasopressore; adrenalina è il farmaco di prima scelta, ma nei pazienti con vasodilatazione prevalente per criteri clinici (paziente caldo-asciutto) e/o documentazione dal monitoraggio emodinamico di basse resistenze vascolari sistemiche, può essere presa in considerazione noradrenalina. In caso di progressione del deterioramento emodinamico, con danno d'organo extracardiaco vi è indicazione al supporto meccanico al circolo. Da Dickstein et al.², modificata.

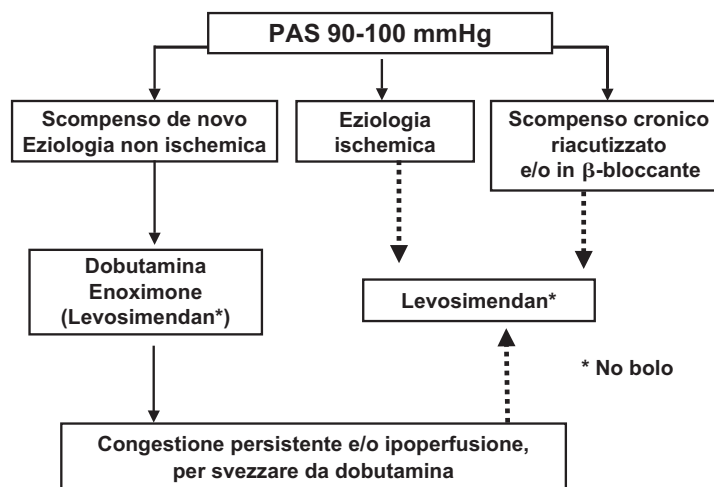


Figura 3. Strategie di trattamento nel paziente con ipotensione non severa. Nel paziente con ipotensione non severa dopo utilizzo o meno del vasodilatatore, le linee guida pongono sullo stesso piano dobutamina, inibitori della fosfodiesterasi III e levosimendan, seppure con classe di raccomandazione e livelli di evidenza diversi². Nell'opinione degli autori (freccie tratteggiate) alcune situazioni possono indirizzare all'impiego preferenziale di un agente specifico. Nello scompenso acuto de novo ad eziologia non ischemica non vi sono elementi per suggerire una particolare scelta. Nel paziente ischemico la controindicazione all'uso degli inibitori delle fosfodiesterasi III, per il documentato incremento di mortalità, e il meccanismo d'azione delle amine simpaticomimetiche, cui correla un marcato incremento del consumo miocardico di ossigeno, possono far privilegiare l'impiego di levosimendan. Nei pazienti con riacutizzazione di scompenso cronico e/o in terapia betabloccante, l'uso di levosimendan trova un più forte razionale nelle evidenze scientifiche. In tutte queste situazioni si raccomanda di evitare la somministrazione in bolo. In presenza di persistente congestione e/o ipoperfusione d'organo dopo 24-48h di infusione di amina simpaticomimetica, o in caso di difficile svezzamento da inotropi si può prendere in considerazione l'utilizzo di levosimendan in associazione, in particolare nel paziente ischemico. PAS = pressione arteriosa sistolica.

Tabella 4. Schemi posologici dei farmaci inotropi.

Molecola	Bolo	Infusione	Classe	Livello
Dobutamina	No	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ila	B
Dopamina	No	$\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: effetto renale 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: effetto inotropo >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: vasocostrizione	IIb	B
Adrenalina	1 mg e.v. ogni 3-5 min per rianimazione	0.05-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Noradrenalina	No	0.2-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Milrinone	25-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.375-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Enoximone	0.25-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1.25-7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Levosimendan				
PAS ≤ 100 mmHg	No bolo	0.1 \rightarrow 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se PAS >100 mmHg		
PAS >100 mmHg	Bolo per 10 min seguito da infusione	0.05 \rightarrow 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se PAS >100 mmHg	Ila	B
Bolo 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Pressioni di riempimento adeguate, non ipopotassiemia			
Bolo 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Trattamento concomitante con vasodilatatori o inotropi			
Bolo 3-6 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Disfunzione renale di grado moderato			

PAS = pressione arteriosa sistolica.

Da Dickstein et al.², modificata.

di influenzare i valori pressori, e compromissione della funzione renale.

L'interazione con terapie concomitanti è un aspetto fondamentale. È, infatti, cruciale mantenere un precarico adeguato, evitando la somministrazione di dosi eccessive di vasodilatatori e diuretici. Altra raccomandazione importante è la pronta identificazione e correzione delle disionie. Va poi valutata l'opportunità di modificare lo schema posologico di levosimendan, che prevede la dose di carico in bolo, verosimilmente correlata all'incidenza di ipotensione ed aritmie, a favore dell'infusione continua.

Modalità di somministrazione

Gli schemi di somministrazione dei farmaci che aumentano la contrattilità in pazienti con scompenso acuto sono riassunti nella Tabella 4. Le amine simpaticomimetiche, per la rapida insorgenza dell'effetto, non prevedono, eccetto che per adrenalina in caso di rianimazione e diversamente dagli inibitori della fosfodiesterasi III e da levosimendan, la somministrazione in bolo, funzionale ad ottenere un effetto rapido. Nel caso di levosimendan, poiché lo *steady-state* è raggiunto in 4-6h, il bolo è consigliato in tutti i pazienti che presentano pressione arteriosa sistolica >100 mmHg, con pressioni di riempimento adeguate, in assenza di ipopotassiemia; la dose va adeguata in base ai trattamenti concomitanti e alla presenza di disfunzione renale. Per contro nei pazienti con valori pressori ≤ 100 mmHg il bolo è generalmente sconsigliato, e dose e durata dell'infusione vanno adattate a pressione e peso del paziente. Si raccomanda di monitorare frequentemente pressione arteriosa e frequenza cardiaca, per esempio ogni 15 min per la prima ora.

Conclusioni

Lo scompenso acuto è una patologia estremamente frequente, ad elevato assorbimento di risorse, che impegna in maniera rilevante le strutture cardiologiche. La complessità clinica dei pazienti che accedono al ricovero ospedalie-

ro sta diventando sempre maggiore per il prolungamento della sopravvivenza legato al migliorato trattamento dello scompenso cronico. Si può quindi ipotizzare un aumento del numero dei pazienti in terapia medica cronica ottimizzata che svilupperanno condizioni di refrattarietà al trattamento standard. È pertanto cruciale sviluppare strategie terapeutiche, ma anche gestionali, che migliorino gli esiti precoci nella fase intraospedaliera, contenendo il danno miocardico e renale della fase acuta e permettano al paziente di affrontare nelle condizioni migliori la lunga fase della cronicità. Nuovi inotropi con diverso meccanismo d'azione, attualmente in fase di sperimentazione clinica⁷¹, potranno in futuro ampliare il ventaglio delle possibilità terapeutiche per i pazienti con scompenso acuto e bassa portata cardiaca.

Riassunto

L'eterogeneità clinica dello scompenso acuto è la principale causa della mancanza d'accordo sugli obiettivi del trattamento, della poca chiarezza sulla gestione più appropriata di questi pazienti, della difficoltà a raccogliere solide evidenze sui farmaci attualmente impiegati. Una delle maggiori criticità emerse dai recenti studi osservazionali è l'utilizzo spesso non adeguato degli agenti inotropi. Solo il 2-10% dei pazienti con scompenso acuto presenta un profilo clinico di bassa portata, associato ad elevata mortalità, nell'ambito del quale si colloca la scelta terapeutica di un inotropo. La chiave di un razionale ed efficace utilizzo di questi farmaci sta nell'accurata valutazione e selezione del paziente, nell'adattamento degli schemi posologici e in un attento monitoraggio del trattamento.

Gli inotropi tradizionali provocano incremento del consumo miocardico di ossigeno e vasodilatazione periferica e possono peggiorare la prognosi attraverso la riduzione della pressione di perfusione coronarica, che può evolvere in ischemia miocardica, miocitolisi, apoptosi e rimodellamento ventricolare. L'unico nuovo inotropo presente nell'armamentario terapeutico è il calcio-sensibilizzatore levosimendan. Questa molecola, valutata secondo i principi della medicina basata sulle evidenze nei pazienti con scompenso acuto, incrementa la contrattilità miocardica senza aumentare le concentrazioni intracellulari di calcio, con minimo impatto sul consumo miocardico di ossigeno.

Scopo di questo documento, frutto del consenso di esperti, è quello di fornire gli strumenti per l'impiego appropriato degli inotropi nello scompenso acuto, sulla base di una rivisitazione critica delle evidenze disponibili e dell'esperienza clinica.

Parole chiave: Catecolamine; Inibitori delle fosfodiesterasi; Inotropi; Levosimendan; Prognosi; Scompenso cardiaco.

Conflitto di interessi

Questo documento è stato prodotto per consenso da un dibattito fra esperti. Gli autori dichiarano nelle tematiche oggetto di questo documento i seguenti conflitti di interesse:

Giuseppe Ambrosio

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuna
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Menarini International
- conferenze e seminari: Abbott, Bayer, Menarini International, Merck AG, Merck Sharp & Dohme, Sigma Tau

Andrea Di Lenarda

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: Actelion
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Menarini, Roche
- conferenze e seminari: Abbott, Astra Zeneca, Menarini, Novartis, Schering-Plough, Sanofi-Aventis, Sigma Tau, Simesa, Takeda

Francesco Fedele

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: Abbott
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Abbott, Schering-Plough
- conferenze e seminari: Abbott, Astra-Zeneca, Menarini, Sigma-Tau

Domenico Gabrielli

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuno
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: nessuno
- conferenze e seminari: Abbott, Astra-Zeneca, Menarini, Novartis, Sanofi-Aventis

Marco Metra

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuno
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Byogen, Corthera, Duke Clinical Research Institute, Merck, Scios, Servier
- conferenze e seminari: Byogen, Merck

Fabrizio Oliva

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuno
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Abbott, Medtronic
- conferenze e seminari: Abbott, Astra Zeneca, Medtronic, Menarini

Gian Piero Perna

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: Actelion, Pfizer Italia
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: nessuna
- conferenze e seminari: Abbott, Astra-Zeneca, Novartis, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Pfizer Italia, Sanofi-Aventis, Schering-Plough

Michele Senni

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuno
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche finanziate da: Abbott, Medtronic
- conferenze e seminari: Abbott, Bayer, Medtronic, Menarini, Sanofi-Aventis, Sigma Tau

Renata De Maria

- finanziamenti diretti a ricerca/borse di studio: nessuno
- membro di Steering Committee e Advisory Boards per ricerche: nessuno
- conferenze e seminari: nessuno

Bibliografia

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
L'ultima versione delle linee guida europee che per la prima volta affrontano congiuntamente la problematica dello scompenso cardiaco acuto e cronico.
3. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003; 145 (2 Suppl): S18-S25.
4. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-68.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al, for the EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-36.
6. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
7. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al, for the Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1207-15.
8. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghide M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 2005; 11: 200-5.
9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al, for the OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-77.
10. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
11. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, et al, for the EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 697-705.
12. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al, for the Acute Heart Failure Syndromes International Working Group. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease: early assessment and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 254-63.
13. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al, for the ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-26.
14. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556-69.

15. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 846-52.
16. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008; 117: 200-5.
17. Metra M, Missale C, Spano PF, Dei Cas L. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotamine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 732-40.
18. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Response to letter regarding article, "Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action". *Circulation* 2008; 118: e676.
19. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-8.
20. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003; 123: 1266-75.
21. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128: 564-74.
22. Liang CS, Sherman LG, Doherty JU, Wellington K, Lee VW, Hood WB Jr. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation* 1984; 69: 113-9.
23. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999; 138 (2 Pt 1): 247-53.
24. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138 (1 Pt 1): 78-86.
25. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, Braunwald E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 1986; 73 (3 Pt 2): III175-III183.
26. Dei Cas L, Metra M, Visioli O. Clinical pharmacology of inodilators. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 8): S60-S71.
27. **Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, Mebazaa A. Levosimendan: from basic science to clinical practice. Heart Fail Rev, in press.**
La più recente e completa rassegna sulle proprietà farmacologiche e sugli studi condotti con levosimendan in diversi contesti clinici.
28. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 535-52.
29. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-6.
30. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 75-82.
31. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, et al. Effects of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 235-46.
32. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation* 2000; 102: 2222-7.
33. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
34. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest* 2005; 128: 2633-9.
35. SIMDAX. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Luglio 2008.
36. **Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol** 2005; 46: 57-64.
Ampio studio osservazionale che documenta l'utilizzo attuale degli inotropi durante ricovero per scompenso cardiaco acuto e l'associazione di questa terapia farmacologica con un eccesso di mortalità.
37. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 98-104.
38. Rossinen J, Harjola VP, Siirila-Waris K, et al. The use of more than one inotrope in acute heart failure is associated with increased mortality: a multi-centre observational study. *Acute Card Care* 2008; 10: 209-13.
39. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiane M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 47G-58G.
40. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515-29.
41. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al, for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7.
42. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al, for the OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
43. Follath F, Cleland JG, Just H, et al, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
44. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al, for the RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
45. Packer M, Colucci WS, Fisher L, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study [abstract]. *J Card Fail* 2003; 9 (Suppl): S61.
46. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.
47. **Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al, for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA** 2007; 297: 1883-91.
Il primo ampio studio randomizzato che ha posto formalmen-

- te a confronto dobutamina, il più usato degli inotropi tradizionali, con il calcio-sensibilizzatore levosimendan.**
48. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos G, et al. Levosimendan vs dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 304-11.
 49. EMEA (European Medicines Agency). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure. Addendum on acute cardiac failure. CPMP/EWP/2986/03. London, July 29, 2004.
 50. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*, in press.
 51. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1908-20.
 52. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2177-82.
 53. De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005; 150: 563-8.
 54. De Luca L, Sardella G, Proietti P, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 172-7.
 55. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 2732-9.
 56. Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008; 10: 49-57.
 57. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36: 2257-66.
 58. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-80.
 59. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599-608.
 60. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-8.
 61. Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Miller WL. Effects of standard heart failure therapy and concomitant treatment with intravenous furosemide or inotropes (dobutamine, dopamine, and/or milrinone) on renal function and mortality in patients treated with nesiritide. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1627-30.
 62. Damman K, Voors AA. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: cause and clinical application. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 403-4.
 63. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 431-5.
 64. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh A, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail* 2007; 13: 417-21.
 65. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al, for the COMET Investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 901-9.
 66. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol and carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-58.
 67. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-9.
 68. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 182-8.
 69. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2005; 95: 768-71.
 70. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al, for the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-26.
 71. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 557-73.