

# Management e qualità Come è cambiata la terapia farmacologica nel registro IN-CHF dal 1995 al 2005

Informazioni scientifiche a cura di Gianna Fabbri, Marco Gorini, Aldo P. Maggioni

Commento editoriale di Andrea Di Lenarda, a nome dell'Area Scenpenso ANMCO, Firenze

*Key words:*  
Drug therapy;  
Heart failure.

In the last years the treatment of heart failure has radically changed due to the results of multicenter clinical trials. The antagonism of neurohormonal systems has proved to be the only strategy, which favorably modifies the prognosis of the patients with heart failure. Particularly, the effectiveness of angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors and beta-blockers has been proven in patients with heart failure and left ventricular dysfunction; more recently, angiotensin receptor blockers (ARBs) and aldosterone blockers have shown to improve the outcome in heart failure. The public health importance of translating this body of evidence of research into clinical practice is paramount. We used data from the IN-CHF registry to examine changes in the use of pharmacological treatment from 1995 to 2005. The proportion of patients receiving an ACE-inhibitor was slightly higher in the 1995-2000 than after but this difference is not statistically significant. The use of "recommended therapies" as beta-blockers, aldosterone antagonists and ARBs increased significantly in these 10 years. The use of beta-blockers also increased significantly among elderly patients and patients in advanced NYHA class. Patients treated with the combination of ACE-inhibitors and ARBs are very few (1.1%), even if this association is now recommended by the European Society of Cardiology guidelines. The same analysis repeated after the CHARM and Val-HeFT publication shows that this association is used in 2.0% of the patients. The proportion of patients treated with a beta-blocker plus ACE-inhibitors plus ARB is only 0.8%.

Use of digitalis and calcium channel blockers fell continuously from 1995 whereas use of diuretics and anticoagulants remained relatively constant. Statins are becoming widely used in this population (from 5 to 20%) even if the information on the effect of these drugs in heart failure is still incomplete.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (2): 102-106)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 30 ottobre 2006.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Aldo P. Maggioni

Centro di Coordinamento  
Registro IN-CHF  
Centro Studi ANMCO  
Via La Marmora, 34  
50121 Firenze  
E-mail:  
centro\_studi@anmco.it

Negli ultimi 20 anni numerosi studi clinici controllati hanno prodotto una serie considerevole di evidenze relative al trattamento dello scompenso cardiaco.

L'inibizione del sistema renina-angiotensina attraverso i farmaci inibitori dell'enzima di conversione, in pazienti con funzione sistolica del ventricolo sinistro compromessa, si è dimostrata capace di ridurre la mortalità del 23% e l'uso di beta-bloccanti, negli stessi pazienti in aggiunta alla terapia standard, ha portato ad un'ulteriore riduzione della mortalità di circa il 35%<sup>1,2</sup>. La somministrazione di digossina, in pazienti in ritmo sinusale e ridotta frazione di eiezione, pur non mostrando benefici in termini di riduzione della mortalità ha dimostrato di essere efficace nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso<sup>3</sup>. Più recentemente, i benefici legati al blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono stati estesi agli antagonisti recettoriali

dell'angiotensina e dell'aldosterone con i quali si sono avuti risultati positivi sia per quanto riguarda la mortalità sia le ospedalizzazioni, in particolare per le ospedalizzazioni legate ad instabilizzazione emodinamica<sup>4,5</sup>.

L'importanza che lo scompenso cardiaco riveste come problema sanitario rende fondamentale il passaggio di queste evidenze e di questi benefici dai trial clinici alla pratica quotidiana, in modo tale da migliorare l'outcome di questi pazienti e di ridurre o, comunque, di ottimizzare la spesa sanitaria legata alla gestione di questa patologia. Il trasferimento delle evidenze dei trial alla pratica clinica quotidiana non è, però, sempre di facile e immediata realizzazione; i pazienti del mondo reale sono diversi e più complicati di quelli degli studi e spesso non ricevono i trattamenti raccomandati da cui potrebbero trarre beneficio<sup>6</sup>.

## Il trattamento dello scompenso: dati del registro IN-CHF

Il registro IN-CHF offre l'opportunità di valutare le variazioni nelle prescrizioni terapeutiche nei pazienti con scompenso che si sono registrate in Italia negli ultimi 10 anni. Il setting è di tipo cardiologico e, come riportato in altri studi, non può essere considerato rappresentativo dell'intera popolazione di pazienti con scompenso che vengono seguiti, in elevata percentuale, in ambiente geriatrico o internistico<sup>7</sup>.

L'andamento delle prescrizioni è stato valutato in due gruppi di pazienti arruolati il primo dal 1995 al 1999 (9600 pazienti) e il secondo dal 2000 al 2005 (14 255 pazienti). Le prescrizioni dei trattamenti "raccomandati" sono, invece, riportate secondo l'andamento annuale. I pazienti arruolati nei primi 5 anni di vita del registro risultano mediamente più giovani, con una minore prevalenza di sesso femminile e in classe NYHA più avanzata rispetto ai pazienti arruolati negli ultimi anni (Tabella 1).

L'eziologia ischemica viene riscontrata meno frequentemente nel primo gruppo così come minore risulta la quota di pazienti con significativa ipotensione sistolica. La disfunzione sistolica ventricolare sinistra è presente in una quota maggiore dei pazienti del primo gruppo. Nessuna differenza fra i gruppi per quanto ri-

guarda la frequenza dei ricoveri per scompenso nell'anno precedente la visita di ingresso nel database. L'andamento delle prescrizioni dei farmaci raccomandati è riportato nella Figura 1. Dal 1995 c'è stato un significativo e costante aumento delle prescrizioni di betabloccanti, sartani e antialdosteronici.

La quota di pazienti in terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) mostra una lieve diminuzione a fronte di un sensibile aumento del numero di pazienti trattati con sartani, la cui percentuale di utilizzo è raddoppiata negli ultimi 5 anni. In totale la percentuale di pazienti trattati con sartani negli anni 2000-2005 è del 13% (Figura 2). Una delle evidenze emerse recentemente da grandi studi clinici, quali Val-HeFT<sup>8</sup> e CHARM<sup>9</sup>, rinforzata dalla pubblicazione delle recenti linee guida dell'European Society of Cardiology<sup>10</sup> è che l'associazione di un ACE-inibitore con un sartano è in grado di migliorare ulteriormente l'outcome di questi pazienti, in particolare di ridurre la frequenza delle ospedalizzazioni per scompenso. Nel database dell'IN-CHF questo tipo di associazione è usata in una bassa percentuale di pazienti (1.1%) (Figura 3), anche se almeno un farmaco di una delle due classi è utilizzato nell'86.1% dei pazienti. L'analisi dei dati ripetuta dopo la pubblicazione di questi due studi evidenzia che nei pazienti arruolati negli anni 2004-2005, si è avuto solo un lieve incremento

Tabella 1. Confronto fra popolazioni.

	1995-1999 (n=9600)	2000-2005 (n=14 255)	p
Età (anni)	64.0 ± 12.3	66.8 ± 12.8	<0.0001
Sesso femminile (%)	27.3	29.6	<0.0001
Eziologia ischemica (%)	37.2	40.9	<0.0001
Classe NYHA III-IV (%)	28.3	24.2	<0.0001
Ricovero per SC nell'anno precedente (%)	55.2	55.4	NS
Pressione sistolica <100 mmHg (%)	2.8	3.9	<0.0001
Frazione di eiezione 40% (%)	73.0	66.8	<0.0001
Fibrillazione atriale (%)	21.1	19.3	0.0012

SC = scompenso cardiaco.

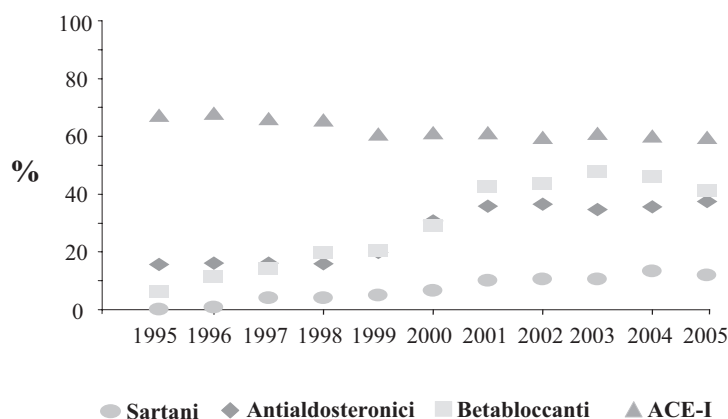
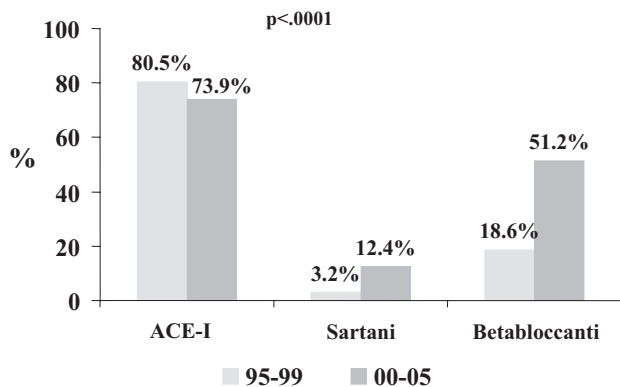
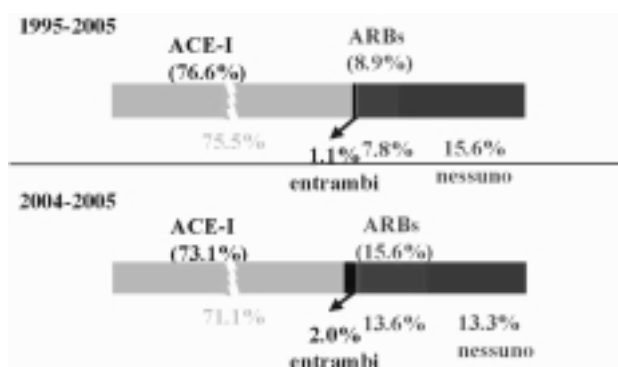


Figura 1. Prescrizioni di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), betabloccanti, antialdosteronici e sartani per anno.



**Figura 2.** Prescrizioni di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), sartani e betabloccanti negli anni 1995-1999 e 2000-2005.



**Figura 3.** Uso di antagonisti del sistema renina-angiotensina. ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

nell'uso di questa associazione pur rimanendo questa quota molto bassa.

L'andamento delle prescrizioni dei betabloccanti riprova decisamente le indicazioni emerse dai trial clinici, ma riflette anche l'esperienza italiana degli studi BRING-UP condotti nel 2000 e 2002<sup>11,12</sup>. In questi due studi, entrambi con disegno di tipo osservazionale, ma condotti allo scopo di guidare l'introduzione di questa

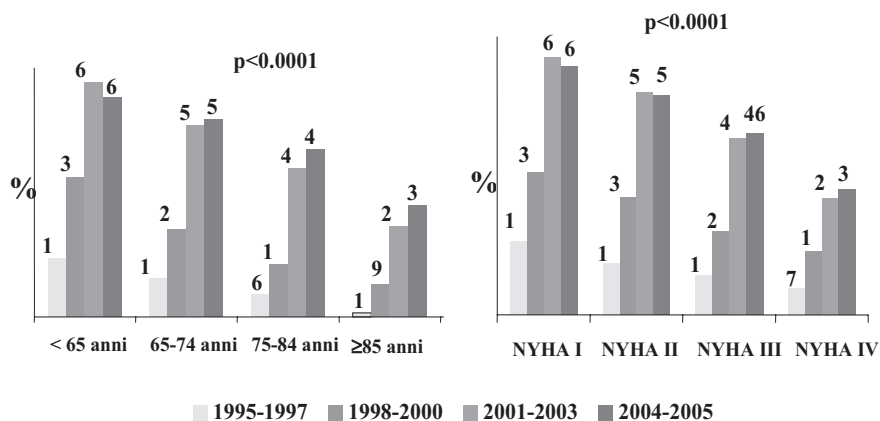
terapia nella pratica clinica, veniva chiesto ai ricercatori partecipanti di considerare, per tutti i pazienti con scompenso visitati, le indicazioni e le controindicazioni alla terapia betabloccante e quindi l'opportunità della somministrazione di questo trattamento. In effetti, l'incremento della quota di pazienti in terapia con queste molecole è più evidente negli ultimi 5 anni (Figura 2); questo andamento è ancora più marcato se andiamo ad analizzare due sottogruppi di pazienti per i quali, tradizionalmente, questi farmaci erano considerati controindicati o comunque di non facile gestione, cioè gli anziani e i pazienti in classe funzionale avanzata (Figura 4).

Il ruolo centrale che l'iperattivazione dei sistemi neuroormonali, quali quello renina-angiotensina-aldosterone e simpato-adrenergico svolgono sia nel momento dell'insorgenza sia nella progressione dello scompenso, ha reso ormai indispensabile un trattamento basato sull'antagonismo di questi sistemi attraverso associazioni di diversi farmaci<sup>13,14</sup>. L'utilizzo congiunto di ACE-inibitori e betabloccanti si registra nel 43% circa dei pazienti; è, invece bassissima la percentuale di pazienti in cui viene contemporaneamente prescritta una terapia a base di ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina e betabloccanti, anche se suggerita dalla recenti linee guida<sup>10</sup> (Tabella 2).

**Tabella 2.** Utilizzo di antagonisti neuroormonali anni 2003-2005 (5902 pazienti).

Farmaco/associazione	%
ACE-inibitore/ARB	86.1
Betabloccanti	55.9
Antialdosteronici	43.1
ACE-inibitore + BB	43.2
ACE-inibitore + BB + ARB	0.8
ACE-inibitore + BB + antialdosteronici	19.1
ACE-inibitore + BB + ARB + antialdosteronici	0.3

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; BB = betabloccanti.



**Figura 4.** Prescrizioni di betabloccanti per età e classe NYHA dal 1995 al 2005.

La somministrazione di farmaci antialdosteronici, il più usato dei quali è lo spironolattone, si registra nel 43% dei pazienti con un andamento crescente negli ultimi anni. Le raccomandazioni per l'uso di questa classe di farmaci si basano essenzialmente su due grandi studi clinici che hanno arruolato pazienti con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale e pazienti in classe funzionale avanzata<sup>15,5</sup>. L'associazione di antialdosteronici con ACE-inibitori e betabloccanti viene utilizzata, nel registro IN-CHF, nel 19.1% quota che scende allo 0.3% se si considera l'aggiunta anche di un inibitore recettoriale dell'angiotensina. La percentuale di utilizzo degli antialdosteronici, in associazione ad ACE-inibitori e betabloccanti, è in accordo con le raccomandazioni delle linee guida internazionali sullo scompenso che sottolineano sia la necessità di usare questo tipo di associazione solo nei pazienti in classe NYHA più avanzata sia attenzione al profilo di sicurezza quando utilizzata nei pazienti anziani della pratica clinica quotidiana. Il rischio della somministrazione non ben controllata di diuretici risparmiatori di potassio è stato, infatti, sottolineato da alcuni lavori prodotti dopo la pubblicazione dello studio RALES<sup>16</sup>: l'aumento delle prescrizioni di questi farmaci, in una popolazione non selezionata di pazienti della pratica clinica è risultato associato ad un parallelo aumento delle ospedalizzazioni per iperpotassiemia e ad un incremento significativo della mortalità per questa causa e per insufficienza renale. L'ulteriore aggiunta di sartani a questa associazione (la cosiddetta "quadruplica associazione") è gravata di una percentuale 3 volte superiore di effetti collaterali nello studio CHARM e, correttamente, non viene utilizzata nella pratica quotidiana.

Sono andate progressivamente diminuendo nel corso di questi 10 anni le prescrizioni di altri farmaci utilizzati nello scompenso: i calcioantagonisti che non hanno dimostrato di avere effetti favorevoli sulla mortalità e possono talvolta peggiorare il quadro clinico<sup>17,18</sup>, la digitale, anch'essa dimostratasi neutra sulla mortalità<sup>3</sup>, l'amiodarone e i nitrati.

Rimangono, invece, largamente e stabilmente utilizzati i diuretici. Discretamente utilizzata anche la terapia la terapia anticoagulante, soprattutto nei pazienti in fibrillazione atriale, anche in considerazione del fatto che le linee guida non forniscono indicazioni precise sull'utilizzo di anticoagulanti nei pazienti con scompenso cardiaco in ritmo sinusale. Vi è comunque un certo grado di consenso nell'utilizzo di questa terapia nei pazienti con scompenso avanzato, severo rimodellamento e disfunzione ventricolare sinistra, anche in ritmo sinusale, per la prevenzione dei fenomeni tromboembolici.

Un aumento degno di essere segnalato è quello relativo alle prescrizioni di statine. Questa classe di farmaci si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con cardiopatia ischemica e in altre situazioni che aumentano il rischio cardiovascolare come il diabete. Gli studi condotti finora con statine, prevedendo

quasi costantemente un'esclusione dei pazienti con scompenso, non hanno potuto produrre dati definitivi su tale trattamento in questa condizione clinica<sup>19</sup>. Sono attualmente in corso studi che daranno una risposta definitiva alle domande che emergono dall'ampio dibattito esistente su questo argomento<sup>20</sup> (Tabella 3).

I dati del registro IN-CHF forniscono uno specchio della realtà cardiologica italiana del trattamento dello scompenso cardiaco. Ne emerge un quadro che evidenzia l'adesione, pur se graduale e ponderata, alle linee guida, in parte favorita dai progetti formativi dell'ANMCO (ad esempio, i BRING-UP) per l'implementazione dei risultati dei grandi trial farmacologici nella pratica cardiologica nazionale. Un ulteriore impegno appare necessario per colmare il gap evidente tra le più recenti evidenze sulla terapia farmacologica e la pratica clinica, con un occhio sempre attento al profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati.

## Riassunto

La terapia farmacologica dello scompenso cardiaco è radicalmente cambiata negli ultimi 20 anni in seguito ai risultati di grandi studi multicentrici. I farmaci antagonisti dei sistemi neuroendocrinali, in particolare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e betabloccanti, sono stati gli unici che hanno dimostrato di essere in grado di modificare favorevolmente la prognosi dei pazienti con scompenso e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Più recentemente, anche per i sartani e per gli antialdosteronici si sono avute evidenze favorevoli in termini di miglioramento dell'outcome di questi pazienti. Dal momento che lo scompenso cardiaco è una condizione clinica gravata da un'elevata mortalità/morbilità con conseguenti costi sanitari elevati, è importante che le evidenze derivate dai trial vengano trasferite, in tempi rapidi, nella pratica clinica. I dati del presente lavoro derivano dal registro IN-CHF e riguardano le prescrizioni farmacologiche nel periodo che va dal 1995 al 2005. Nel corso di questi anni si è registrato un costante e significativo aumento delle prescrizioni dei trattamenti "raccomandati" quali betabloccanti, sartani e antialdosteronici, a fronte di una lieve flessione delle prescrizioni di ACE-inibitori. L'associazione di un ACE-inibitore e di un sartano, pur se raccomandata, è usata in una percentuale molto bassa dei pazienti (1.1%) sia nella popolazione generale sia in quella arruolata dopo il 2003 (2.0%), cioè dopo la pubblicazione degli studi CHARM e Val-HeFT. L'utilizzo contemporaneo di un ACE-inibitore, di un sartano e di un betabloccante avviene in una percentuale ancora più bassa della popolazione (0.8%). L'aumento

**Tabella 3.** Altre prescrizioni farmacologiche.

	1995-1999 (%)	2000-2005 (%)	p
Digitale	63.3	40.0	<0.0001
Diuretici	82.1	81.8	NS
Nitrati	38.2	32.5	<0.0001
Amiodarone	19.5	16.2	<0.0001
Statine	5.9	20.2	<0.0001
Anticoagulanti orali	25.6	26.2	NS
Calcioantagonisti	13.5	11.3	<0.0001

delle prescrizioni di betabloccanti è avvenuto in maniera significativa anche per i pazienti anziani e per quelli in classe funzionale avanzata che sono generalmente considerati i candidati più difficili per questo trattamento. Significativa diminuzione, invece, per quanto riguarda le prescrizioni di digitale e di calcioantagonisti. Stabile la prescrizione di diuretici e anticoagulanti. La quota di pazienti in trattamento con statine, farmaci per i quali non ci sono evidenze definitive di beneficio nei pazienti con scompenso, è passata dal 6% circa degli anni 1995-2000 al 20% degli ultimi 5 anni.

*Parole chiave:* Scompenso cardiaco; Terapia farmacologica.

## Bibliografia

1. 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: 1450-6.
2. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-60.
3. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997; 336: 525-33.
4. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463-70.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 1999; 341: 709-17.
6. Yusuf S, Teo KK. The gap between reliable evidence and adoption of therapies. *Eur Heart J* 1999; 20: 637-8.
7. Ansari M, Alexander M, Tutar A, Bello D, Massie BM. Cardiology participation improves outcomes in patients with new-onset heart failure in the outpatient setting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 62-8.
8. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, on behalf of Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2003; 349: 1893-906.
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al, for 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: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
11. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al, for the Beta Blockers in Patients with Congestive Heart Failure: Guided Use in Clinical Practice Investigators. Treatment of chronic heart failure patients with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89: 299-305.
12. Opasich C, Boccanelli A, Cafiero M, et al, on behalf of BRING-UP 2 Investigators. Programme to improve the use of beta-blockers for heart failure in the elderly and in those with severe symptoms: results of the BRING-UP 2 study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 649-57.
13. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
14. Eichorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biologic properties of chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
15. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79-87.
16. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Eng J Med* 2004; 351: 543-51.
17. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998; 89 (Suppl 1): 38-46.
18. Packer M, Kessler PD, Lee WH. Calcium-channel blockade in the management of severe chronic heart failure: a bridge too far. *Circulation* 1987; 75: V56-V64.
19. Raina A, Pickering T, Shimbo D. Statin use in heart failure: a cause for concern? *Am Heart J* 2006; 152: 39-49.
20. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al, for the GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI Heart Failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-41.