

Lo studio MADIT-CRT

Luigi Padeletti¹, Maria Frigerio²

¹Cattedra di Cardiologia, Istituto di Clinica Medica e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze,

²Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

(G Ital Cardiol 2010; 11 (4): 269-273)

Background. Scopo dello studio è stato valutare se la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) con stimolazione biventricolare determini una riduzione della mortalità e degli eventi correlati allo scompenso cardiaco in pazienti oligosintomatici, con ridotta frazione di eiezione e QRS largo.

Metodi. Durante un periodo di 4.5 anni, sono stati arruolati e sottoposti a follow-up 1820 pazienti con cardiomiopia sia ischemica che non ischemica, frazione di eiezione $\leq 30\%$, durata del QRS ≥ 130 ms e in classe funzionale NYHA I-II. I pazienti sono stati randomizzati in modo casuale con rapporto 3:2 a CRT associata a defibrillatore impiantabile (ICD) ($n = 1089$) o al solo ICD ($n = 731$). L'endpoint primario era costituito da mortalità per tutte le cause o scompenso cardiaco non fatale. Gli eventi di scompenso cardiaco sono stati diagnosticati dal medico curante a conoscenza del trattamento assegnato, ma la valutazione degli eventi è stata effettuata da un comitato all'oscuro dell'assegnazione ai due gruppi.

Risultati. Durante un follow-up medio di 2.4 anni, l'endpoint primario si è verificato in 187/1089 pazienti del gruppo CRT-ICD (17.2%) e in 185/731 pazienti del gruppo ICD (25.3%) (hazard ratio nel gruppo CRT-ICD 0.66; intervallo di confidenza 95% 0.52-0.84; $p = 0.001$). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di beneficio del trattamento con CRT tra i pazienti affetti da cardiomiopia ischemica o non ischemica. La superiorità della CRT è stata determinata da una riduzione del 41% del rischio di eventi correlati a scompenso cardiaco, un dato particolarmente evidente in un sottogruppo predefinito di pazienti con durata del QRS ≥ 150 ms. La CRT è risultata associata ad una riduzione significativa dei volumi ventricolari e ad un miglioramento della frazione di eiezione. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il rischio globale di morte, con un'incidenza annua di mortalità del 3% in ciascun gruppo di trattamento. Gli eventi avversi gravi sono stati raramente riscontrati in entrambi i gruppi.

Conclusioni. La CRT associata ad ICD ha comportato una riduzione del rischio di eventi correlati a scompenso cardiaco in pazienti moderatamente sintomatici con ridotta frazione di eiezione e QRS largo. [N Engl J Med 2009; 361: 1329-38]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Padeletti

Cattedra di Cardiologia
Istituto di Clinica Medica
e Cardiologia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
lpadeletti@interfree.it

Prof.ssa Maria Frigerio

Cardiologia 2-
Insufficienza Cardiaca
e Trapianto
Dipartimento
Cardiovascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Ospedale
Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: maria.frigerio@
ospedaleniguarda.it

Il punto di vista di Luigi Padeletti

Gli studi MADIT¹ e MADIT II² hanno mostrato il beneficio della terapia con defibrillatore impiantabile (ICD) rispetto alla sola terapia farmacologica nel ridurre la mortalità in una popolazione di pazienti postinfarto con frazione di eiezione (FE) $< 30\%$ e, limitatamente allo studio MADIT, aritmie ventricolari inducibili.

Lo studio COMPANION³ ha mostrato che nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, QRS largo e FE depressa, la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) riduce il rischio combinato di mortalità e ospedalizzazione e, se associata al defibrillatore (CRT-D), riduce significativamente la mortalità; inoltre migliora i sintomi e la qualità di vita del paziente impiantato.

La degenerazione della *performance* del muscolo cardiaco legata alla progressione dello scompenso è tale per cui, nelle classi NYHA più avanzate, il tessuto fibrotico, associato

eventualmente ad evento ischemico, può sensibilmente compromettere il buon esito della CRT.

Da questi presupposti è nato il quesito clinico che ha ispirato il MADIT-CRT⁴: l'intervento precoce della CRT-D rallenta la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti ad alto rischio con scompenso moderato (classe NYHA I-II) quando confrontata con la sola terapia ICD? In particolare lo studio ha voluto verificare l'azione profilattica della CRT-D nel ridurre il rischio di mortalità o di evento scompenso, quale venisse prima, in una popolazione moderatamente sintomatica. I criteri di arruolamento hanno previsto pazienti con:

- cardiomiopia ischemica: classe NYHA I o II negli ultimi 3 mesi, o
- cardiomiopia non ischemica: classe NYHA II negli ultimi 3 mesi, e
- FE $\leq 30\%$,
- QRS ≥ 130 ms (blocco di branca sinistra e destra),

- terapia farmacologica ottimale: betabloccanti (>3 mesi), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina (>1 mese), diuretici,
- ritmo sinusale all'inclusione, PR <250 ms.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti:

- in classe NYHA III, IV nei 90 giorni precedenti l'arruolamento,
- infarto miocardico acuto, bypass aortocoronarico, angioplastica coronarica da meno di 3 mesi,
- QRS <130 ms,
- già impiantati con ICD o CRT, o indicazione a CRT,
- fibrillazione atriale cronica,
- uremia >70 mg/dl o creatinemia >3.0 mg/dl,
- cardiomiopatia non ischemica reversibile.

L'endpoint primario era definito come riduzione del tempo al primo evento di mortalità per tutte le cause o evento di scompenso cardiaco. Per evento scompenso si sono considerati segni e sintomi di scompenso associati a trattamento per scompenso per via endovenosa in pazienti ambulatoriali o aumento del trattamento per via endovenosa o del farmaco *per os* durante il ricovero.

Lo studio ha visto l'arruolamento complessivo di 1820 pazienti in poco più di 3 anni, vedendo coinvolti 110 centri di cui 88 negli Stati Uniti. La randomizzazione nei bracci CRT-D vs ICD è stata di tipo 3:2 ed i due gruppi presentavano caratteristiche e trattamento farmacologico sovrapponibili. L'analisi dei dati è stata fatta considerando l'*intention-to-treat*.

Dopo la randomizzazione, i pazienti erano visitati ad 1 mese e successivamente ogni 3 mesi, fino al termine dello studio. I medici curanti erano a conoscenza del gruppo di assegnazione del paziente. Poco più di 12 mesi dopo la chiusura degli arruolamenti, subito dopo la nona analisi delle 20 previste, è stato raggiunto il numero di eventi previsto, dunque lo studio è stato interrotto.

L'endpoint primario si è avuto in 372 pazienti, di cui 187 nel gruppo CRT-D (17.2%) e 185 nel gruppo ICD (25.3%). Nel dettaglio ci sono state 36 morti (3.3%) e 151 eventi scompenso (13.9%) nel gruppo CRT-D mentre nel gruppo ICD ci sono state 18 morti (2.5%) e 167 eventi scompenso (22.8%). Le curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza da scompenso divergevano già dopo 2 mesi e continuavano a separarsi significativamente ($p < 0.001$).

Per l'endpoint primario l'hazard ratio (HR) di 0.66 indica che c'è una riduzione del 34% nel rischio di morte o di evento scompenso non fatale nei pazienti del gruppo CRT-D rispetto a quelli nel gruppo ICD. I dati mostrano come non ci sia differenza tra i pazienti ad eziologia ischemica e non ischemica.

Se andiamo ad osservare l'HR per solo scompenso in ogni tempo dello studio, notiamo che per la popolazione ischemica e non ischemica il beneficio dalla terapia di resincronizzazione porta ad una riduzione del 41% del rischio di scompenso cardiaco. Per quanto riguarda la sola mortalità, non ci sono differenze tra i due gruppi e la mortalità annua è del 3% circa.

Dall'analisi di specifici sottogruppi si ricava che la CRT-D è associata ad un maggiore beneficio nelle donne rispetto agli uomini (HR 0.37) e nei pazienti con QRS >150 ms. L'efficacia della terapia con CRT-D è stata inferiore tra i 182 pazienti che erano in classe NYHA III o IV più di 3 mesi pri-

ma dell'arruolamento e tra i 213 che avevano storia di fibrillazione atriale più di 1 mese prima.

Le variazioni di volume misurate con un ecocardiogramma ad 1 anno dall'arruolamento mostrano una riduzione dei volumi ventricolari sinistri ed un incremento della FE significativamente maggiori nel gruppo CRT-D. Gli eventi avversi sono stati sovrapponibili nei due gruppi.

Lo studio ha chiaramente mostrato come l'uso combinato di CRT e ICD in pazienti asintomatici o moderatamente sintomatici con malattia cardiaca e FE depressa riduca del 34% il rischio di morte o evento per scompenso cardiaco rispetto al solo defibrillatore, ma se guardiamo la riduzione del rischio di eventi di scompenso questa è ben del 41%. Questa riduzione di eventi si traduce in minori accessi negli ospedali, riduzione di costi, migliore gestione delle risorse e soprattutto migliore qualità di vita del paziente.

Attualmente le indicazioni all'impianto di CRT-D prevedono di operare su pazienti con classe NYHA avanzata, FE depressa e QRS allargato^{5,6}, ed in questa popolazione la CRT ha mostrato di ridurre sintomi, percentuali di ospedalizzazione e mortalità^{3,7}.

Il MADIT-CRT ha dimostrato l'efficacia della CRT nel ridurre il rischio di eventi di scompenso in una popolazione asintomatica o moderatamente sintomatica. Se pertanto è opportuno procedere precocemente all'impianto di CRT-D in quei pazienti che oggi hanno indicazione per il solo ICD per prevenire la morte improvvisa, dovremmo prendere in considerazione negli stessi pazienti anche un *upgrade* da ICD a CRT-D per lo meno al momento della sostituzione. Questo *modus operandi* però espone chiaramente ad una serie di potenziali problematiche periprocedurali, per esempio la difficoltà di accesso in succlavia per le aderenze o un aumento del rischio di infezione della tasca a causa di un intervento aggiuntivo rispetto a quanto ragionevolmente stimato considerando la durata dei dispositivi. Onde evitare ciò sarebbe opportuno che si valutasse sin dal primo impianto quella che è la combinazione ideale sui due fronti (morte improvvisa e scompenso cardiaco).

Pertanto, analogamente a quanto già evidenziato nelle linee guida⁸ che suggeriscono, per il paziente affetto da scompenso con indicazione all'impianto di pacemaker, l'opportunità di impiantare una CRT, è il momento di effettuare la stessa valutazione per quei pazienti MADIT II che vengono indirizzati all'impianto di ICD.

Come ultima considerazione, trattandosi di una popolazione sicuramente più giovane di quella trattata finora con CRT/CRT-D, sarà utile valutare e offrire la possibilità a questi pazienti di essere seguiti con sistemi di monitoraggio remoto che consentono una migliore gestione della malattia e una migliore ottimizzazione delle risorse.

Bibliografia

1. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the MADIT II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.

3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
5. 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.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the CARE-HF Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1-e62.

Il punto di vista di Maria Frigerio

Già da alcuni anni è stato dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), associata o meno all'impianto di un defibrillatore (CRT-D), è utile per ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per causa cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in classe funzionale NYHA avanzata (III-IV), con frazione di eiezione ridotta ($\leq 35\%$), in ritmo sinusale e con ritardo di conduzione all'ECG (durata QRS > 120 ms) nonostante terapia medica ottimale^{1,2}. In questa popolazione di pazienti, il beneficio prognostico della CRT si è associato a una riduzione dei sintomi (variazione di classe NYHA, miglioramento dei punteggi di qualità della vita), a un rimodellamento inverso (riduzione dei volumi ventricolari), a un miglioramento della funzione contrattile (aumento della frazione di eiezione di 5-10 punti percentuali) e a una riduzione dell'attivazione neuroormonale (riduzione dei livelli di peptide natriuretico). Vi sono dunque presupposti fisiopatologici e clinici che sostengono l'utilizzo della CRT nel contesto nel quale ne è stata documentata l'efficacia e giustificano ampiamente le indicazioni di classe I riportate nelle linee guida europee e statunitensi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica^{3,4}.

Spesso accade che nell'uso pratico una terapia tenda ad allargarsi a soggetti affini ma non identici a quelli nei quali ne è stata dimostrata l'utilità. Una recente indagine del-

la Società Europea di Cardiologia sulle prassi di utilizzo della CRT mostra che una percentuale non trascurabile dei più di 2400 pazienti impiantati nei 140 Centri di 13 diversi paesi europei che hanno aderito allo studio hanno ricevuto la CRT in condizioni che possono essere definite *off-label*: fibrillazione atriale (23%), QRS di durata < 120 ms (9%), classe funzionale NYHA $< III$ (22%)⁵. È dunque apprezzabile che le aziende, naturalmente interessate ad estendere l'uso dei propri prodotti ad un maggior numero di pazienti, si siano recentemente impegnate in due studi sull'impiego della CRT in pazienti oligosintomatici o asintomatici (classe NYHA I-II), con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e ritardo di conduzione^{6,7}. Il primo studio (Resynchronization and Reverse Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction - REVERSE) ha arruolato 610 pazienti in classe NYHA I o II, con QRS > 120 ms e frazione di eiezione $< 40\%$; tutti hanno ricevuto un sistema CRT, associato o meno a defibrillatore secondo scelta clinica, e sono stati randomizzati con rapporto 3:2 all'attivazione o meno del pacemaker di resincronizzazione⁶. L'endpoint principale dello studio era un giudizio sulla risposta clinica che classificava i pazienti come stabili, migliorati, o peggiorati a 1 anno dalla randomizzazione, sulla base di eventi clinici (morte, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca), della classe NYHA e di valutazione dei sintomi da parte del paziente⁸; lo studio era disegnato per avere una potenza sufficiente per misurare anche l'endpoint secondario, costituito dalla variazione assoluta dell'indice di volume telesistolico. Complicanze periprocedurali hanno interessato il 4% dei pazienti, e il 16% dei pazienti ha avuto qualche complicanza correlata all'impianto nell'anno di follow-up. Ad 1 anno, la percentuale di pazienti peggiorati non era significativamente diversa tra i soggetti con CRT-on (16%) e quelli con CRT-off (21%). Complessivamente ci sono state 222 ospedalizzazioni, di cui solo 32 attribuite ad insufficienza cardiaca, e 12 decessi, di cui 3 per scompenso e 2 per aritmia. Nei pazienti con CRT-on, l'occorrenza di ricovero per insufficienza cardiaca era significativamente ritardata rispetto ai pazienti con CRT-off. La variazione assoluta dell'indice di volume telesistolico è stata significativamente maggiore nei pazienti con CRT-on (-18 ml) rispetto a quelli con CRT-off (-1.3 ml, $p < 0.0001$); consensualmente si sono osservati una riduzione del volume telediastolico e un aumento della frazione di eiezione a favore dei pazienti CRT-on, nonostante che il protocollo prevedesse l'esecuzione dell'ecocardiogramma in modalità CRT-off in tutti i pazienti⁶.

Lo studio MADIT-CRT, oggetto del presente "processo", ha esaminato una popolazione simile sotto il profilo dei sintomi (classe NYHA I-II nei pazienti con eziologia ischemica, negli altri), con funzione ventricolare sinistra più compromessa (frazione di eiezione $\leq 30\%$), e con criteri più stringenti relativamente al ritardo di conduzione (QRS ≥ 130 ms). I pazienti ($n = 1820$) sono stati randomizzati con rapporto 3:2 a ricevere un sistema CRT-D o il solo defibrillatore. Con un follow-up medio > 2 anni, si è dimostrata una riduzione significativa dell'endpoint primario (morte o evento "insufficienza cardiaca") nel gruppo trattato con CRT-D (17.2%) rispetto al gruppo con solo defibrillatore (25.3%, $p = 0.001$). L'osservazione del beneficio si è verificata precocemente rispetto a quanto preventivato, dopo la nona delle 20 *interim analyses* previste, e ha portato all'interruzione dello studio. Anche in questo studio, come

nei precedenti, la CRT ha portato ad un significativo rimodellamento inverso del ventricolo sinistro⁷.

Siamo dunque autorizzati a concludere che, con una popolazione più selezionata ma numericamente più ampia, con un follow-up più lungo e con un endpoint più pesante, lo studio MADIT-CRT è riuscito là dove lo studio REVERSE aveva fallito, ovvero ha dimostrato l'utilità clinica della CRT nei pazienti oligo-asintomatici? Questa affermazione sarebbe perlomeno imprudente, in primo luogo perché l'endpoint primario dello studio è, a mio parere, solo apparentemente *hard*. Infatti la mortalità è stata bassa (3%/anno), come prevedibile in una popolazione oligo-asintomatica e protetta con il defibrillatore dal rischio di morte improvvisa, e non è stata diversa tra i due gruppi di trattamento. La riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario è dunque da attribuire unicamente alla riduzione del 41% dell'evento "insufficienza cardiaca", che secondo i criteri dello studio includeva non solo gli episodi di deterioramento che portavano a ricovero, ma anche quelli che venivano trattati ambulatoriamente con diuretici endovena. Si può obiettare che i criteri che portano a ricoverare o meno un paziente con deterioramento di un'insufficienza cardiaca cronica non sono uniformi, e ancora meno standardizzati sono i criteri per decidere se gestire un episodio congestizio non grave con un aumento del diuretico orale o con un trattamento endovena. L'87% (276/318) degli eventi codificati come insufficienza cardiaca si associava comunque a un ricovero. Sono sufficienti la randomizzazione e la presenza di un comitato per l'aggiudicazione degli eventi a bilanciare i potenziali *bias* di trattamento? A questo proposito, gli stessi autori commentano che "è possibile che la conoscenza dell'allocazione al gruppo di trattamento da parte degli investigatori abbia contribuito in qualche modo alla più bassa frequenza di insufficienza cardiaca nel gruppo CRT-D". Nei "metodi", gli autori affermano che "la diagnosi di insufficienza cardiaca richiedeva segni e sintomi coerenti con insufficienza cardiaca congestizia che fossero responsivi a trattamento decongestionante endovena in condizioni ambulatoriali oppure a un aumento del regime decongestionante con farmaci per via orale o parenterale durante un ricovero". Questa definizione è abbastanza ampia, potendo includere, teoricamente, anche potenziamenti della terapia diuretica in corso di ricovero per altre cause. L'incidenza dell'evento insufficienza cardiaca risulta molto più alta nello studio MADIT-CRT rispetto all'incidenza di ricoveri per insufficienza cardiaca osservata nello studio REVERSE precedentemente citato (complessivamente 318/1820, 17% vs 32/610, 5%). Tale sproporzione non sembra attribuibile unicamente ai diversi criteri di inclusione, che potrebbero aver selezionato una popolazione più grave nello studio MADIT-CRT rispetto al REVERSE, e al follow-up più prolungato. Nella coorte del REVERSE arruolata in Europa, nel follow-up a 2 anni ci sono stati 27 ricoveri per insufficienza cardiaca in 262 pazienti, pari al 10%⁹. La differenza potrebbe dipendere almeno in parte dalla differenza tra "evento insufficienza cardiaca" e "ricovero per insufficienza cardiaca" considerati nei due studi. L'effettiva rilevanza clinica dell'evento insufficienza cardiaca così come definito nel protocollo MADIT-CRT nella storia naturale e nella prognosi del paziente può essere messa in dubbio. A fronte di questo, l'incidenza di eventi avversi peri- o post-

procedurali è stata più che doppia nei pazienti che hanno ricevuto CRT-D rispetto a quelli che hanno ricevuto il solo defibrillatore (>10 vs 4%), verosimilmente per la maggiore complessità della procedura di impianto e per i rischi di dissecazione/perforazione del seno coronarico e di dislocazione del catetere per la stimolazione del ventricolo sinistro.

Come osservato da Mariell Jessup¹⁰ in un editoriale di commento allo studio in oggetto, l'impiego esteso e acritico della CRT nei pazienti oligo-asintomatici potrebbe essere poco vantaggioso nella prospettiva di un'appropriata allocazione delle risorse. Secondo una recente metanalisi relativa all'impiego della CRT nei pazienti in classe funzionale NYHA avanzata, è necessario trattare 29 pazienti per 6 mesi per evitare una morte¹¹. Secondo quanto emerge dal follow-up prolungato dei pazienti arruolati nello studio CARE-HF, è necessario trattare 13 pazienti per 2 anni o 9 pazienti per 3 anni per evitare un decesso¹². Quanti pazienti dovranno essere trattati in forma "preventiva" per evitare un evento insufficienza cardiaca? Il quesito è tanto più importante se si tiene conto che una quota non trascurabile di pazienti (almeno il 30%) non trae beneficio dalla CRT in termini sintomatici o di rimodellamento inverso¹³. Inoltre i rischi di complicanze periprocedurali sono giustificati a fronte di un beneficio prognostico rilevante nei pazienti in classe funzionale avanzata, meno nei soggetti a prognosi naturalmente benigna. Nella pratica corrente, la mortalità osservata è stata dello 0.5%, e si sono verificate complicanze nel 10% dei casi⁵. In questo contesto diventa ancora più importante identificare i soggetti a maggior probabilità di beneficio, che ancora una volta sembrano essere, in coerenza con gli studi precedenti, quelli con QRS allungato >150 ms^{6,7}.

È senz'altro difficile ottenere risultati clinicamente pesanti e incontrovertibili in una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca a rischio basso, protetta con il defibrillatore, e trattata al meglio della terapia farmacologica. Questa considerazione è valida per qualunque terapia, sia con farmaci sia con dispositivi. C'è da chiedersi allora se un endpoint surrogato ma certamente correlato con i meccanismi di malattia e con la prognosi, quale il rimodellamento inverso, non potrebbe essere preferibile a un endpoint clinico composito nel quale le diverse componenti possono competere tra loro, e il cui reale peso prognostico può risultare oscuro. Su questo terreno la terapia con CRT, come dimostrato nello studio oggetto di questo "processo" e anche nello studio REVERSE, avrebbe facile vittoria¹⁴.

Bibliografia

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the CARE-HF investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
3. 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 So-

- ciety 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 J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
 5. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009; 30: 2450-60.
 6. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al, for the REVERSE Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-43.
 7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
 8. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC, for the REVERSE Study Group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure - the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J* 2006; 151: 288-94.
 9. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al, for the REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837-46.
 10. Jessup M. MADIT-CRT - breathtaking or time to catch our breath? *N Engl J Med* 2009; 361: 1394-6.
 11. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2502-14.
 12. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-32.
 13. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1933-43.
 14. St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al, for the REVERSE Study Group. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009; 120: 1858-65.