- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:12:48

Rassegna bibliografica ragionata

Studio di valutazione dell'efficacia del cateterismo cardiaco destro nello scompenso cardiaco: trial ESCAPE

Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, for the ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE Trial. JAMA 2005; 294: 1625-33.

CONTESTO. Il catetere arterioso polmonare (CAP) è stato utilizzato come guida alla terapia in molte situazioni, ma recenti studi hanno sollevato dubbi sul fatto che il CAP possa indurre un aumento della mortalità.
OBIETTIVO. Determinare se l'uso del CAP è sicuro e migliora l'outcome clinico in pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco severo e ricorrente.
DISEGNO DELLO STUDIO. Lo studio di valutazione dell'efficacia del cateterismo cardiaco destro nello scompenso cardiaco (ESCAPE) è un trial controllato, randomizzato, condotto su 433 pazienti in 26 ospedali (dal 18 gennaio 2000 al 17 novembre 2003). I pazienti sono stati assegnati a ricevere una terapia guidata dalla valutazione clinica associata al CAP o dalla sola valutazione clinica. L'obiettivo in entrambi i gruppi era la risoluzione della congestione, con un obiettivo ulteriore per il gruppo CAP rappresentato dalla pressione di incuneamento polmonare di 15 mmHg e dalla pressione atriale destra di 8 mmHg. I farmaci da utilizzare non sono stati specificati, ma l'uso di inotropi è stato esplicitamente scoraggiato.
ENDPOINT. L'endpoint primario era rappresentato dai giorni di vita vissuti al di fuori dell'ospedale durante i primi 6 mesi, quello secondario dalla capacità di esercizio, qualità della vita, modificazioni biochimiche ed ecocardiografiche.
RISULTATI. La severità della malattia era testimoniata dai seguenti valori: frazione di eiezione ventricolare sinistra media 19%; pressione arteriosa sistolica 106 mmHg, sodiemia 137 mEq/l; azotemia 35 mg/dl; creatininemia 1.5 mg/dl. La terapia, in entrambi i gruppi, ha portato ad una sostanziale riduzione dei sintomi, della pressione venosa giugulare e dell'edema. L'uso del CAP non ha influito significativamente sull'endpoint primario dei giorni di vita al di fuori dell'ospedale nei primi 6 mesi (133 vs 135 giorni; hazard ratio [HR] 1.00; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.82-1.121; p = 0.99), sulla mortalità (43 [10%] vs 38 pazienti [9%]; odds ratio [OR] 1.26; IC 95% 0.78-2.03; p = 0.35), sul numero dei giorni di ospedalizzazione (8.7 vs 8.3 giorni; HR 1.04; IC 95% 0.86-1.27; p = 0.67). Gli eventi avversi durante l'ospedalizzazione sono stati più frequenti nel gruppo CAP (47 [21.9%] vs 25 [11.5%]; p = 0.04). Non si sono verificati decessi attribuibili all'uso del CAP e non ci sono state differenze nella mortalità intraospedaliera e a 30 giorni (10 [4.7%] vs 11 [5.0%]; OR 0.97; IC 95% 0.38-2.22; p = 0.97). La capacità di esercizio e la qualità della vita sono migliorate in entrambi i gruppi con una tendenza ad un maggior miglioramento nel gruppo CAP.
CONCLUSIONI. La terapia per ridurre il sovraccarico di volume durante un'ospedalizzazione per scompenso cardiaco porta ad un notevole miglioramento dei segni e sintomi dovuti ad elevate pressioni di riempimento con e senza l'utilizzo del CAP. L'aggiunta del CAP ad un attento inquadramento clinico aumenta gli eventi avversi, ma non influenza la mortalità totale e le ospedalizzazioni. Trial futuri dovrebbero verificare l'efficacia di un inquadramento non invasivo con specifiche strategie di trattamento.

Commento

Il CAP è stato introdotto nell'uso clinico nel 1970 da Swan e Ganz[1] e da allora è stato ampiamente utilizzato nelle terapie intensive (circa 1.2 milioni di cateteri utilizzati ogni anno negli Stati Uniti). Nonostante più di 30 anni di esperienza con il CAP, esistono solo piccole evidenze, nella letteratura medica, che dimostrino la sua efficacia e sicurezza in pazienti critici o chirurgici ad alto rischio[2]. L'ESCAPE Trial, che ha arruolato pazienti con scompenso cardiaco severo randomizzati 1:1 alla terapia guidata dalla sola valutazione clinica o dalla valutazione clinica associata al CAP, è stato interrotto prematuramente (dopo 433 arruolamenti dei 500 previsti) per un eccesso di eventi avversi, soprattutto infezioni e sanguinamenti, nel gruppo CAP.

Riguardo ai risultati dello studio è possibile fare alcune considerazioni:

• nel disegno dello studio non era previsto alcun protocollo specifico di trattamento sulla base dei dati derivati dal CAP. Veniva semplicemente sollecitato l'utilizzo delle linee guida nazionali e scoraggiato esplicitamente l'utilizzo di inotropi. Sono state anzi evidenziate notevoli variazioni da centro a centro nell'uso dei farmaci;

• i centri coinvolti nell'ESCAPE sono particolarmente noti per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'accuratezza degli investigatori, specificamente dedicati allo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:12:48

scompenso cardiaco e quindi particolarmente abili nell'inquadramento clinico delle pressioni di riempimento, può avere indotto a sottostimare l'importanza del CAP e a sovrastimare, rispetto alla popolazione medica generale, la possibilità di una corretta valutazione clinica degli stessi parametri;
• la popolazione dell'ESCAPE era rappresentata da pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, severo. Gli indici di severità della patologia erano rappresentati dalle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nell'anno precedente, dalle visite al dipartimento di emergenza, dal trattamento nel mese precedente con più di 160 mg/die di furosemide e dai criteri di inclusione che prevedevano sintomi da almeno 3 mesi nonostante inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e diuretici, una frazione di eiezione < 30%, una pressione arteriosa sistolica ≤ 125 mmHg ed almeno un segno ed un sintomo di congestione. Venivano invece esclusi pazienti con creatinina > 3.5 mg/dl, precedentemente trattati con dobutamina o dopamina a dosaggi > 3 μg/kg/min. In sostanza, il paziente tipo del gruppo CAP, anche se definito particolarmente grave dagli autori sulla base della mortalità a 6 mesi (19%), era il seguente: uomo di 56 anni, con una frazione di eiezione del 19%, una pressione arteriosa sistolica di 106 mmHg, una funzione renale sostanzialmente normale (azotemia 35 mg/dl, creatininemia 1.5 mg/dl, mancano i dati della clearance della creatinina), una sodiemia normale (valore medio di 137 mEq/l) con almeno un segno e un sintomo di congestione (ad esempio dispnea ed elevata pressione venosa giugulare). Il trattamento di un paziente relativamente giovane con scompenso cardiaco, normoteso, con funzione renale e sodiemia normali e con segni e sintomi di sola congestione non presuppone, nell'esperienza dei centri dedicati alla diagnosi e al trattamento dello scompenso cardiaco, l'utilizzo del CAP. Quale centro, in Italia, avrebbe inserito uno Swan-Ganz ad un paziente con queste caratteristiche, soprattutto se la risposta alla terapia iniziale fosse stata positiva?;
• nell'ESCAPE è stato istituito un registro ("Registro PAC - Pulmonary Artery Catheter") dei pazienti ospedalizzati ma non randomizzati in quanto veniva considerato necessario l'utilizzo del CAP. I pazienti afferenti ai nostri ospedali e nei quali viene più spesso utilizzato un CAP somigliano più a quelli del registro; questi pazienti avevano, infatti, una frazione di eiezione più alta, valori di sodiemia e pressione arteriosa più bassi e peggiore funzione renale. In uno studio randomizzato più vicino alla realtà clinica quotidiana i pazienti con caratteristiche simili a quelli inseriti nel registro dovrebbero rappresentare il gruppo di trattamento;
• la terapia con vasodilatatori è stata usata nel 37% dei pazienti del gruppo CAP e nel 19% del gruppo con inquadramento clinico; la terapia con inotropi nel 44% del gruppo CAP e nel 39% del gruppo con solo inquadramento clinico, nonostante l'utilizzo di inotropi venisse esplicitamente scoraggiato. L'uso del CAP aumenta l'accuratezza diagnostica che potenzialmente può migliorare la sopravvivenza ma spinge, evidentemente, all'utilizzo di inotropi e vasodilatatori che potrebbero essere associati ad un incremento di morbilità e mortalità[3]. Nell'ESCAPE il vasodilatatore più utilizzato è stato infatti la nesiritide, sulla cui sicurezza d'uso sono recentemente emersi alcuni dubbi[4];
• si è verificato un elevato "crossover" (10%) dal gruppo "inquadramento clinico" a quello CAP che potrebbe aver portato ad una sottostima dei benefici del CAP;
• lo studio ha evidenziato una tendenza verso un miglior outcome con CAP nei centri ad alto volume di arruolamento, rafforzando quindi il concetto che il beneficio derivante dall'utilizzo di metodiche invasive è superiore nei centri esperti in una determinata procedura;
• gli autori concludono che non ci sono indicazioni per l'uso routinario del CAP in pazienti con instabilizzazione di uno scompenso cardiaco cronico.

Impatto del catetere arterioso polmonare nel paziente critico: metanalisi dei trial clinici randomizzati

Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 2005; 294: 1664-70.

CONTESTO. I trial clinici randomizzati che hanno valutato il catetere arterioso polmonare (CAP) sono stati limitati dal piccolo numero dei pazienti presi in esame. Alcuni studi non randomizzati suggeriscono che l'uso del CAP sia associato ad un aumento della mortalità e della morbilità.
OBIETTIVO. Valutare l'impatto del CAP nei pazienti critici.
FONTE DEI DATI. Medline (1985-2005), il Cochrane Controlled Trials Registry (1988-2005), il National Institutes of Health Clinical Trials database ed il sito web della US Food and Drug Administration per i trial clinici randomizzati nei quali i pazienti erano assegnati, in modo randomizzato, al CAP o alla valutazione convenzionale. Sono stati inclusi anche i risultati del trial ESCAPE condotto in pazienti con scompenso cardiaco severo. Parole chiave utilizzate per la ricerca: catetere arterioso polmonare, cateterismo cardiaco destro, catetere, Swan-Ganz.
SELEZIONE DEGLI STUDI. Gli studi, selezionati secondo criteri predefiniti, includevano pazienti da sottoporre a chirurgia, pazienti con diagnosi di ammissione di scompenso cardiaco avanzato, pazienti in unità di terapia intensiva con diagnosi di sindrome da distress respiratorio acuto e/o sepsi. I trial presi in considerazione dovevano riportare la mortalità ed il numero di giorni di ospedalizzazione come obiettivi di outcome.
SINTESI DEI DATI. In 13 trial randomizzati e controllati sono stati arruolati 5051 pazienti. Gli obiettivi emodinamici e le strategie di trattamento variavano tra i vari trial. Un modello "random-effects" è stato usato per stimare l'odds ratio (OR) per morte, numero di giorni di ospedalizzazione e uso di inotropi e vasodilatatori. L'OR combinato per mortalità è stato di 1.04 (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.90-1.20; p = 0.59). La differenza nel numero di giorni di ospedalizzazione per il gruppo CAP meno la media del gruppo no CAP è stata di 0.11 (IC 95% 0.51-0.74; p = 0.73). L'uso del CAP è stato associato ad un uso più alto di inotropi (OR 1.58; IC 95% 1.19-2.12; p = 0.002) e di vasodilatatori (OR 2.35; IC 95% 1.75-3.15; p < 0.001).
CONCLUSIONI. In pazienti critici l'uso del CAP non incrementa né diminuisce la mortalità totale o le giornate di degenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:12:48

Nonostante quasi 20 anni di trial clinici controllati e randomizzati, non è stata identificata una chiara strategia che porti ad un miglioramento della sopravvivenza con l'uso del CAP. La neutralità del CAP per gli outcome clinici può derivare dall'assenza di efficaci trattamenti basati sull'evidenza da utilizzare in associazione alle informazioni del CAP.

Commento

Il campo di utilizzo del CAP nei principali studi clinici randomizzati è stato la chirurgia ad alto rischio, il trattamento nelle terapia intensive, lo scompenso cardiaco avanzato, la sindrome da distress respiratorio dell'adulto e la sepsi. Le popolazioni prese in esame dalla metanalisi di Shah et al., che ha valutato 13 trial clinici controllati e randomizzati, sono troppo eterogenee per poter giungere a delle conclusioni in singoli "settings" di pazienti. Dei 13 trial presi in considerazione, infatti, 4 riguardavano pazienti in terapia intensiva, 8 pazienti chirurgici (1 pazienti ortopedici, 2 di chirurgia generale, 5 di chirurgia vascolare) ed un solo trial pazienti con scompenso cardiaco. Solo in 7 studi su 13 erano stati identificati *a priori* gli obiettivi emodinamici da raggiungere (soprattutto pressione di incuneamento polmonare, indice cardiaco e resistenze vascolari sistemiche); in nessun caso i target emodinamici predefiniti dal singolo studio coincidevano con quelli di un altro trial. Solo 5 trial su 13 prevedevano uno specifico protocollo di trattamento sulla base dei dati derivati dal CAP e comunque, spesso, i protocolli di trattamento adottati erano diversi tra loro.

I risultati della metanalisi potrebbero quindi essere influenzati negativamente dai seguenti fattori:
- da una popolazione assolutamente disomogenea;
- dalla mancanza, in quasi la metà degli studi, di obiettivi emodinamici prefissati;
- dall'assenza, in oltre il 60% dei casi, di un protocollo di trattamento uniforme e codificato a seconda dei dati derivati dal CAP.

Commento generale

In conclusione, l'ESCAPE Trial e la metanalisi dei trial clinici randomizzati sull'impatto del CAP nel paziente critico permettono di effettuare alcune considerazioni:
• non ci sono studi randomizzati che documentino inequivocabilmente l'efficacia e la sicurezza del CAP in particolari situazioni cliniche;
• non sappiamo, in realtà, quali siano gli obiettivi emodinamici ottimali in singole categorie di pazienti;
• la neutralità del CAP per gli endpoint clinici può derivare dall'assenza di efficaci trattamenti basati sull'evidenza da utilizzare in associazione alle informazioni del CAP; infatti, l'assenza di un protocollo di valutazione dei dati del CAP e di uno specifico protocollo di trattamento, in quasi tutti gli studi clinici, potrebbe aver indotto una sottostima dei benefici del CAP stesso[5];
• l'utilizzo del CAP dovrebbe essere riservato a centri esperti nella procedura, nell'interpretazione dei dati e nella terapia derivante dai dati stessi;
• la preparazione di molti medici nell'interpretare i dati del CAP potrebbe, infatti, essere disomogenea, anche per l'assenza di codificati target emodinamici[6];
• non esistono indicazioni per l'uso routinario del CAP;
• molti degli studi sui CAP non tengono conto di una consolidata abitudine di molti cardiologi e intensivisti europei, di riservare il cateterismo cardiaco destro a quei pazienti che non rispondano al trattamento iniziale o nei quali la valutazione dello stato cardiopolmonare sia dubbia. Questi sottogruppi di pazienti, che sono quelli che ragionevolmente potrebbero giovarsi della procedura, sono anche quelli ampiamente sottorappresentati nei trial clinici;
• altri sottogruppi di pazienti, mai valutati in studi clinici controllati e randomizzati, possono giovarsi del CAP, tra questi i pazienti in shock cardiogeno e quelli da valutare per assistenza ventricolare o trapianto cardiaco;
• la mancanza di protocolli codificati per la gestione nursing del catetere nella grande maggioranza degli studi, potrebbe aver portato ad un incremento degli eventi avversi da CAP e quindi ad una sottostima dei suoi benefici.

Infine, sebbene le esperienze aneddotiche non costituiscano la regola di comportamento, soprattutto in medicina, è difficile non ricordare quanto detto da Jeffrey L. Kaufman in risposta ad un editoriale di Jesse Hall in cui si ribadiva la mancanza di effetti del CAP sulla morbilità e mortalità dei pazienti critici: "... sono vecchio abbastanza da aver visto pazienti sviluppare una grave insufficienza renale per l'errata impressione che fossero 'wet' ed invece erano 'dry' ..."[7].

Adriano Murrone, Ioana Pituru
Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare
Università e Azienda Ospedaliera di Perugia

Bibliografia

1. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970; 283: 447-51.
2. Cooper AB, Doig GS, Sibbald WJ. Pulmonary artery catheters in the critically ill. An overview using the methodology of evidence-based medicine. Crit Care Clin 1996; 12: 777-94.
3. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. Circulation 2003; 108: 367-72.
4. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 1900-5.
5. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. Am Heart J 1998; 135 (Pt 2 Suppl): S293-S309.
6. Gnaegi A, Feihl F, Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? Crit Care Med 1997; 25: 213-20.
7. Kaufman JL. Do critically ill patients benefit from use of pulmonary artery catheters? (letter) JAMA 2000; 284: 1242.