

Rassegna bibliografica ragionata

CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE VENTRICOLARE DOPO IL CARE-HF

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352, March 7, www.nejm.org

PREMESSA. La terapia di resincronizzazione ventricolare (RV) riduce i sintomi e migliora la funzione ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco dovuto a disfunzione sistolica ventricolare sinistra e desincronizzazione cardiaca. Scopo dello studio è stato valutare l'effetto di tale terapia sulla morbilità e mortalità.

METODI. Pazienti in classe NYHA III-IV con scompenso cardiaco dovuto a disfunzione sistolica ventricolare sinistra e desincronizzazione cardiaca in terapia medica standard sono stati randomizzati a sola terapia farmacologica (gruppo di controllo) e a terapia farmacologica associata a RV. L'endpoint primario era costituito da mortalità per ogni causa od ospedalizzazione cardiovascolare inattesa. Il principale endpoint secondario era costituito da mortalità per ogni causa.

RISULTATI. Lo studio ha arruolato 813 pazienti con follow-up di 29.4 mesi. L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 55% nel gruppo di controllo (224 pazienti) e del 39% nel gruppo RV (159 pazienti) [hazard ratio 0.63, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.51-0.77, $p < 0.001$]. Si sono verificati 82 decessi (20%) nel gruppo RV vs 120 decessi (30%) nel gruppo di controllo (hazard ratio 0.64, IC 95% 0.48-0.85, $p < 0.002$). La terapia di RV ha ridotto la desincronizzazione ventricolare meccanica, l'indice del volume telesistolico e l'area di rigurgito mitralico; ha inoltre migliorato la frazione di eiezione, i sintomi e la qualità di vita ($p < 0.01$).

CONCLUSIONI. In pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione cardiaca, la terapia di RV migliora i sintomi e la qualità di vita riducendo le complicazioni e la mortalità. Questi benefici sono aggiuntivi a quelli ottenibili con terapia medica standard. L'impianto di defibrillatore di RV deve essere routinariamente considerato in questi pazienti.

Commento

Riflettere sulla terapia di RV e sullo studio CARE-HF, che la conferma definitivamente come efficace nello scompenso car-

diaco moderato-severo associato a desincronizzazione ventricolare, non è banale. La storia di questa terapia e di questo studio può assumere per alcuni aspetti un valore di modello nella ricerca clinica di oggi e domani.

In sintesi, 813 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo e desincronizzazione ventricolare (documentata da QRS > 150 ms o QRS da 120 a 150 ms e desincronizzazione ventricolare meccanica), dilatazione (≥ 30 mm/m²) e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 35\%$) sono stati randomizzati a terapia di RV o controllo e seguiti per 29 ± 4 mesi. L'incidenza dell'endpoint primario di mortalità totale e ospedalizzazione cardiovascolare è stata del 55% nel gruppo di controllo e 39% nel gruppo RV, una riduzione del 16% in valore assoluto e del 37% in valore relativo [hazard ratio 0.63, IC 95% 0.51-0.77, $p < 0.001$]; l'endpoint combinato di mortalità e ospedalizzazione per instabilizzazione dello scompenso cardiaco si è ridotto del 46% (odds ratio 0.54, IC 95% 0.43-0.68). La mortalità totale è stata del 30% nel gruppo di controllo e del 20% nel gruppo trattato (hazard ratio 0.64, IC 95% 0.48-0.85, $p < 0.002$), con una riduzione proporzionale sia della morte improvvisa che della morte per scompenso cardiaco, e della mortalità non cardiovascolare. L'ospedalizzazione per scompenso cardiaco si è ridotta, in valore assoluto, dal 33 al 18% (hazard ratio 0.61, IC 95% 0.49-0.77, $p < 0.0001$). La classe NYHA, la qualità di vita e altri endpoint secondari sono migliorati in parallelo. L'analisi per sottogruppi ha dimostrato una forte consistenza interna dei risultati. I parametri di rimodellamento ventricolare, inclusa la frazione di eiezione, i volumi ventricolari sinistri e il rigurgito mitralico sono migliorati in modo marcato. La sicurezza della procedura è apparsa soddisfacente, in linea con esperienze precedenti.

Io ho partecipato a questo trial come membro dello Steering Committee e sono uno degli autori del lavoro; quindi il commento che mi appresto a fare non può essere considerato neutrale. È vero anche che fino ad oggi non ho fatto parte dell'ampio

coro dei laudatori della RV. Ho aspettato i risultati del CARE-HF per farmi una convinzione definitiva riguardo a questa terapia. Ora me la sono fatta e la esprimo, grazie all'ospitalità dell'*Italian Heart Journal*.

Il primo commento da fare, preliminare e necessario, è che il trial è stato condotto secondo standard di qualità elevati. Numerosità della popolazione ed endpoint adeguati in rapporto all'obiettivo, massima oggettività possibile nella loro valutazione (cecità dell'endpoint Committee e di tutti i Core Labs), nessun paziente perso al follow-up, cross-over contenuti (5% prima del raggiungimento dell'endpoint primario) anche tenendo conto delle condizioni ambientali proibitive in cui il trial è stato condotto soprattutto per la pressione incalzante e convergente di Aziende e di molti cardiologi ad adottare la stimolazione biventricolare come terapia routinaria. Inoltre, ottima organizzazione e gestione totalmente indipendente del database e quindi della raccolta e dell'analisi dei dati.

Secondo punto. Questo studio era necessario? La domanda è tutt'altro che scontata pensando al diluvio di simposi e di incontri ossessivamente ripetitivi sull'utilità della RV sentiti ovunque negli ultimi anni, pur disponendo di dati incoraggianti ma assolutamente non conclusivi. Per convincersene basta leggere la recente metanalisi di McAlister et al.¹ che include tutta l'esperienza clinica controllata precedente al CARE-HF: risultati metanalitici non significativi sull'ospedalizzazione e sulla mortalità cardiaca, che appariva robustamente, ma non significativamente, ridotta per la componente legata a scompenso progressivo, e addirittura raddoppiata (non significativamente) per la morte improvvisa. La mortalità totale appariva significativamente ridotta, ma per una grave inadeguatezza metodologica: il braccio CRT-D (resincronizzazione + defibrillatore) del COMPANION era stato incluso nella metanalisi attribuendo quindi alla RV anche le morti prevenute dal defibrillatore. Una critica puntuale è comparsa su *Annals of Internal Medicine* segnalando che la stessa metanalisi, depurata dai dati spuri del COMPANION, dava solo un trend, statisticamente non significativo, verso la riduzione di mortalità².

Quindi mancavano certezze. Il CARE-HF le dà? A mio parere sì, per varie ragioni:

- la popolazione di controllo è ampia, per un trial sui device (404 pazienti), più numerosa di quella del COMPANION³ [308 pazienti, poiché il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione 1 (controllo):2 (CRT):2 (CRT-D)]. Una popolazione di controllo ampia riduce il gioco del caso;
- l'osservazione è protratta, finalmente, sul medio-lungo periodo (follow-up medio 29 ± 4 mesi);
- i risultati sono forti, non equivoci sia per la mortalità che per la morbilità, con una riduzione simile dei due endpoint (36 e 54% rispettivamente);
- la consistenza dei risultati clinici (per sottogruppi) e strumentali (in particolare ecocardiografici) è molto alta dando plausibilità concettuale ai dati osservati;

• la riduzione anche della mortalità non cardiaca è di ulteriore supporto. Una terapia efficace nello scompenso cardiaco dovrebbe ridurre anche la mortalità per insufficienza renale, per complicanze respiratorie, legata cioè a eventi che insorgono a carico di organi e tessuti sofferenti a causa dell'insufficienza cardiaca. È quanto si è osservato nel CARE-HF;

• i risultati sono generalizzabili alla pratica quotidiana e riguardano pazienti con scompenso moderato-severo, non solo con scompenso molto avanzato. Sia la mortalità nel gruppo controllo (~12% all'anno), sia l'autodefinizione di severità dei sintomi da parte dei pazienti, che i dati ecocardiografici basali documentano la condizione non estrema dei pazienti. Nel CARE-HF la prevalenza di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica è più alta che nell'universo dei pazienti scompensati, perché il blocco di branca sinistra è più frequente in questi e una selezione basata sulla larghezza del QRS porta a privilegiarli. Comunque il sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia ischemica (41%) sembra giovarsi del trattamento come il sottogruppo dei non ischemici (pur con tutta la cautela che le analisi di sottogruppo richiedono), il che conforta riguardo alla generalizzabilità dei risultati;

• sotto il profilo tecnico, molti dei centri cardiologici arruolanti non avevano una grande esperienza di impianto di pacemaker biventricolari (quelli che l'avevano non randomizzavano). Quindi, benché ci sia una ben precisa curva di apprendimento, risultati soddisfacenti sono ottenibili anche in centri non altamente specializzati;

• c'è molta discussione sui metodi di diagnosi e misura della desincronizzazione ventricolare. Molti ritengono (io tra gli altri) che l'ecocardiografia sia molto più attendibile dell'ECG^{4,5}. Tuttavia nel CARE-HF la stragrande maggioranza dei pazienti è stata arruolata sul solo dato elettrocardiografico. E i risultati ci sono;

• è importante sottolineare che i risultati della RV sono incrementali in rapporto alla terapia farmacologica, che nel CARE-HF era davvero ottimizzata: ACE-inibitori/bloccanti recettoriali dell'angiotensina nel 95%, beta-bloccanti nel 72%, spironolattone nel 57% dei pazienti;

• il numero di pazienti trattati con defibrillatore è basso. Le aritmie ventricolari segnalate tra gli eventi avversi hanno avuto un'incidenza simile nei trattati e nei controlli (odds ratio 1.07, IC 95% 0.72-1.60, $p = 0.74$). La mortalità improvvisa si è ridotta nel gruppo RV in misura proporzionale alla riduzione della mortalità totale. Quanto meno la stimolazione biventricolare non è aritmogena (come poteva lasciare supporre la metanalisi citata¹). È quindi ragionevole, prima di impiantare un defibrillatore come prevenzione primaria in casi appropriati, considerare se non sia il caso di attendere i risultati della RV, oltre che della terapia farmacologica. La frazione di eiezione ventricolare sinistra potrebbe andare oltre il valore del 30% (o del 35%) suggerito come soglia per l'indicazione al defibrillatore⁶;

• una volta appurata la non aritmogenicità della terapia, il problema della sicurezza, così importante nei pazienti con scompenso cardiaco, si riduce ad aspetti di carat-

tere tecnico-impiantistico. Qui il problema sta più nell'esperienza degli operatori che effettuano l'impianto e dei clinici che scelgono il paziente e il momento in cui agire, tenendo conto che la procedura può essere lunga e indaginosa.

Perché la resincronizzazione ventricolare è efficace?

Questa domanda, che ovviamente riguarda ogni terapia, è particolarmente stimolante per la RV. A differenza dei farmaci, che una volta entrati nel "black box" dell'organismo possiamo seguire solo in modo molto indiretto e approssimativo nelle loro azioni terapeutiche (desiderate e indesiderate), qui sappiamo esattamente cosa facciamo. Cambiamo la sequenza di depolarizzazione e quindi di contrazione del cuore. Punto e basta. E lo facciamo in modo più o meno standard, indipendentemente dalle specificità individuali di desincronizzazione ventricolare, grossolanamente compensando il ritardo di contrazione del ventricolo sinistro e avviando la sua attività contrattile dalla parete postero-laterale, che è quella che spontaneamente di solito ritarda di più. È possibile che questo basti a cambiare la storia naturale di pazienti con scompenso cardiaco? Evidentemente sì.

Considerando i dati strutturali e funzionali del cuore emersi da studi fisiopatologici e dal CARE-HF (che saranno riportati in dettaglio in prossime pubblicazioni) credo che i meccanismi siano soprattutto due. Uno immediato, legato alle variazioni della cinetica ventricolare direttamente indotte dal pacing, individualmente più o meno favorevoli (o non favorevoli) in rapporto a pure condizioni meccaniche, incluso il grado di rigurgito mitralico. Un altro, più rilevante perché in grado di incidere più profondamente sulla storia naturale della malattia, legato alle modificazioni delle condizioni di carico regionali che determinano, battito dopo battito, il grado di espressione dei geni che governano non solo la funzione elettrica e la funzione contrattile dei miociti, ma il loro orientamento verso l'ipertrofia e l'apoptosi, la produzione e la liberazione locale di mediatori neuromonali e citochinici, insomma tutto il corteo biologico che determina il rimodellamento ventricolare e in ultima analisi la storia naturale dello scompenso cardiaco.

Ricordo due studi che aiutano a intuire come la stimolazione biventricolare può agire sul rimodellamento ventricolare. In uno studio sperimentale è stato indotto scompenso cardiaco da stimolazione cardiaca ad elevata frequenza in due gruppi di cani: in uno stimolando l'atrio destro (con attività ventricolare sincrona), nell'altro stimolando il ventricolo destro (quindi con ventricoli desincronizzati)⁷. È stata poi eseguita un'analisi estesa dell'espressione genica regionale ventricolare sinistra nei due gruppi di cani. Nei cani con scompenso da tachicardiomiopatia associata a desincronizzazione ventricolare indotta dal pacing ventricolare destro, nella regione laterale del ventricolo sinistro sono stati osservati una riduzione del 30% della Ca^{2+} -ATPasi sarcoplasmatica, una riduzione dell'80% del fosfolamban e del 60% della connessina 43 che lega le "gap junctions" intercellulari, oltre a un aumento di mediatori proapop-

totici. Nei cani con scompenso indotto da pacing atriale non venne dimostrata alcuna differenza regionale. In un altro studio, questo clinico, è stata condotta un'analisi a tappeto dell'espressione genica in biopsie miocardiche di pazienti con scompenso avanzato, all'atto dell'impianto di un'assistenza meccanica ventricolare, ripetuta dopo circa 2 mesi sul cuore espantato durante l'esecuzione di trapianto cardiaco⁸. È stato esaminato circa un terzo dell'intero genoma. Oltre a notare profonde differenze di profilo complessivo di espressione genica in rapporto all'eziologia, ischemica o non ischemica, della cardiopatia, sono state osservate radicali differenze di espressione di un numero altissimo di geni prima e dopo la fase di scarico ventricolare indotto dall'assistenza meccanica. In altre parole il carico, globale e regionale, è un fattore chiave nell'attivazione (o inattivazione) di intere catene geniche che regolano la struttura e la funzione cardiaca.

Queste esperienze, insieme ad altre, mettono in evidenza la fine regolazione e la sensibilità dei sistemi che regolano in ogni istante la funzionalità cardiaca. Non è sorprendente quindi che variazioni macrofunzionali come quelle indotte dal pacing cardiaco influenzino profondamente la biologia del cuore e ne possano riorientare il rimodellamento regionale. In sostanza quindi il pacing avrebbe un'azione elettromeccanica immediata, e una biologica di medio-lungo periodo che influenza in modo rilevante la prognosi. Un po' come i betabloccanti per i quali si distingue un'azione farmacologica immediata (inotropa negativa) e una biologica (inotropa positiva con un'influenza favorevole sul rimodellamento ventricolare) più tardiva. Con la differenza che per la RV anche l'azione immediata (quella farmacologica nel caso del betablocco) può essere favorevole. Ovviamente l'azione del pacing è incrementale in rapporto ai farmaci e i meccanismi d'azione sono del tutto indipendenti.

Sotto il profilo fisiopatologico, i risultati a lungo termine della RV sono un esempio chiarissimo del ruolo centrale del cuore nella storia evolutiva dello scompenso anche avanzato. Se riusciamo a farlo funzionare meglio, anche i sistemi neuromonali si adattano.

Qualche considerazione generale. Sotto il profilo della metodologia della ricerca clinica e della sua applicazione nella pratica, la storia della stimolazione biventricolare è un esempio clamoroso di "practice-based medicine" che ha anticipato e schiacciato la "evidence-based medicine". È andata bene, e chi ha praticato e predicato la RV dirà che aveva intuito la verità traendo frutto dall'esperienza clinica, magari aggiungendo che la "evidence-based medicine" è un ferro vecchio ingombrante. Chi ha vissuto la ricerca clinica internazionale sullo scompenso cardiaco negli ultimi 20 anni sa che non è così, che sbagliarsi è tremendamente facile e che in questi casi il prezzo per i pazienti può essere altissimo. Sarebbe grave se dall'esperienza della ricerca sulla RV si traesse un messaggio superficiale di "fai da te", particolarmente pericoloso per i device per i quali

non esiste né una cultura della ricerca clinica metodologicamente forte, né una regolamentazione nazionale ed europea stringente.

Questo si applica in particolare al quesito di cui sentiremo spesso discutere durante i convegni nel prossimo futuro: se i meccanismi fisiopatologici sono quelli accennati sopra, perché aspettare che i pazienti siano sintomatici e/o con rimodellamento ventricolare avanzato prima di trattarli? In altre parole la RV potrebbe essere impiegata come trattamento preventivo anziché come terapia dello scompenso avanzato? Anzitutto va considerato che il pacing biventricolare ha funzione resincronizzante se i ventricoli sono marcatamente desincronizzati⁵. Fisiopatologicamente si tende oggi a considerare il miocardio biventricolare come un'unica banda muscolare che per svolgere bene la funzione espulsiva in sistole e risucchiante in diastole dovrebbe contrarsi in sequenza dal ventricolo destro alla base del ventricolo sinistro⁹. La meccanica cardiaca indotta dalla stimolazione biventricolare standard è lontana da quella fisiologica. Può migliorare situazioni molto compromesse, non sappiamo se può essere vantaggiosa in condizioni più lievi. Comunque manca l'esperienza clinica controllata, anche se qualche dato incoraggiante c'è^{10,11}. È facile prevedere che nei prossimi mesi/anni si moltiplicheranno le esperienze non controllate di centri volenterosi che riporteranno risultati positivi in pazienti meno compromessi di quelli arruolati nei trial attuali. La storia della ricerca clinica sui device cardiaci lo insegna. Basta ricordare che la verifica comparativa della (non) superiorità della stimolazione bicamerale in rapporto alla monocamerale è avvenuta oltre 10 anni dopo che la stimolazione bicamerale era stata incorporata nella pratica clinica^{12,13}. Oppure che il pacing biventricolare è stato raccomandato per la pratica clinica prima della conclusione del COMPANION, cioè in base ai risultati di una ricerca ancora, a quel tempo, del tutto esplorativa¹⁴. Occorrerà valutare molto attentamente l'estendibilità della terapia di RV, come si sta facendo in un trial in corso come il REVERSE.

Infine, con la stimolazione biventricolare si è aperta definitivamente l'era dei device terapeutici in cardiologia e, più in generale, in medicina. Qui non si tratta più di device passivi, come gli infusori o i deflussori, o di semplice vigilanza difensiva, come per i defibrillatori e i pacemaker antitachicardici. La stimolazione biventricolare entra biologicamente nei meccanismi fisiopatologici di malattia modificandoli. I device terapeutici e di monitoraggio si moltiplicheranno ed entreranno stabilmente nel nostro armamentario terapeutico quotidiano. Con i problemi tecnici, etici ed economici che porteranno con sé e che dovremo affrontare.

Luigi Tavazzi

*Dipartimento di Cardiologia
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Bibliografia

1. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 381-90.
2. Calvert M, Freemantle N, Cleland JG. Cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Ann Intern Med* 2005; 142: 305-7.
3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (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. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25: 571-8.
5. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.
6. Kadish A. Prophylactic defibrillator implantation - toward an evidence-based approach. *N Engl J Med* 2005; 352: 285-7.
7. Spragg DD, Leclercq C, Lohgmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003; 108: 929-32.
8. Blaxall BC, Tschannen-Moran BM, Milano CA, Koch WJ. Differential gene expression and genomic patient stratification following left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1096-106.
9. Buckberg GD, Weisfeldt ML, Ballester M, et al. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease. *Circulation* 2004; 110: e333-e336.
10. Higgins S, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-9.
11. Abraham W, Young JB, Leon AR, et al, for the Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-8.
12. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pace-maker Selection in the Elderly Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097-104.
13. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-91.
14. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1703-19.