

## Opinioni

# La prevenzione, obiettivo primario delle linee guida europee sullo scompenso cardiaco: è possibile un intervento precoce nel paziente a rischio?

Luigi Tarantini, Giovanni Pulignano\*, Fabrizio Oliva\*\*, Gianfranco Alunni\*\*\*, Andrea Di Lenarda§ a nome dell'Area Scompenso ANMCO (vedi Appendice)

*Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale "San Martino", Belluno, \*Prima U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale "San Camillo", Roma, \*\*Cardiologia 2, Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano, \*\*\*Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Area Scompenso, Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Azienda Ospedaliera, Perugia, §Struttura Complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Università degli Studi, Trieste*

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (11): 716-719)

© 2005 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle degli Editors dell'Italian Heart Journal.

Ricevuto il 12 agosto 2005; accettato il 22 agosto 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Tarantini

Struttura Complessa di Cardiologia  
Ospedale "San Martino"  
Viale Europa, 21  
32100 Belluno  
E-mail:  
gitarant@yahoo.com

La Società Europea di Cardiologia ha recentemente presentato la revisione delle linee guida per la diagnosi e terapia dello scompenso cardiaco cronico, documento in cui si identifica nella prevenzione un obiettivo primario del trattamento della malattia<sup>1</sup>. Nella "filosofia" della buona pratica clinica è naturale riaffermare il vecchio detto "prevenire è meglio che curare", ma nel caso dell'attuale documento colpisce l'intensità con cui viene rimarcata dagli esperti la necessità di un'efficace prevenzione dello scompenso.

Il Comitato degli Esperti della Società Europea di Cardiologia sottolinea l'importanza di sviluppare strategie terapeutiche di medio e lungo termine – spesso individualizzate – volte ad impedire lo sviluppo e la progressione del danno cardiaco e della disfunzione ventricolare asintomatica verso lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto.

Tale affermazione ha un forte razionale. Grandi studi internazionali di comunità pubblicati nell'ultimo decennio del secolo scorso come il NHANES<sup>2</sup>, lo studio Framingham<sup>3</sup>, il Cardiovascular Health Study<sup>4</sup>, e la coorte dei pazienti anziani arruolati dai ricercatori della Yale University nello studio EPESE<sup>5</sup>, indicano che la maggior parte dei casi di scompenso cardiaco, a livello di popolazione, è attribuibile a ben determinate categorie di soggetti: i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, gli ipertesi ed i dia-

betici. Il rischio di sviluppare uno scompenso aumenta nel caso, non infrequente, in cui le patologie coesistono nello stesso individuo e si amplifica con il progredire dell'età e/o in presenza di una disfunzione renale.

Evidenze provenienti sempre da studi di comunità, indicano che uno stadio di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica precede lo scompenso cardiaco in circa il 50% dei casi. Tale condizione, anche in presenza di una lieve compromissione, aumenta di per sé il rischio di morte. Quando l'insufficienza cardiaca si manifesta clinicamente il destino dei pazienti è infausto<sup>6</sup> e la prognosi è paragonabile, se non peggiore, a quella delle più frequenti neoplasie<sup>7</sup>.

L'importanza del riconoscimento e trattamento aggressivo e precoce della disfunzione ventricolare è quindi fondamentale, soprattutto se si considerano gli effetti della terapia sulla sopravvivenza dei pazienti. Se si analizzano, infatti, comparativamente i risultati degli studi sull'impiego degli ACE-inibitori nello scompenso si può constatare come lo stesso farmaco, cioè l'enalapril, utilizzato a dosi comparabili (dose media intorno a 15 mg/die) abbia effetti notevolmente differenti sull'aspettativa di vita dei pazienti a seconda della gravità della malattia: nei pazienti gravi in classe NYHA III-IV arruolati nello studio CONSENSUS<sup>8</sup> pur determinando una sostanziale e significativa riduzione della mortalità, il beneficio

sul prolungamento medio assoluto della sopravvivenza dei pazienti in questo stadio della malattia è di soli pochi mesi; nei pazienti meno gravi in classe NYHA II-III arruolati nel SOLVD-trattamento, l'efficacia sulla sopravvivenza viene persa dopo alcuni anni, mentre, come dimostrato nei pazienti arruolati nello studio SOLVD-prevenzione, una differenza di soli 4 anni di trattamento con enalapril (alla fine dello studio molti dei pazienti arruolati nel braccio placebo iniziarono la terapia in aperto con il farmaco), nei pazienti in classe NYHA I asintomatici, ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza apprezzabile ancora dopo 12 anni<sup>9</sup>.

Nella pratica clinica quotidiana tuttavia, lo scenario è sconcertante: spesso i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra non vengono riconosciuti o non ricevono le terapie raccomandate<sup>10,11</sup>. Solo il 25% dei pazienti ipertesi ha un controllo ottimale della pressione arteriosa e meno della metà dei pazienti anziani postinfartuati (i pazienti a maggior rischio di sviluppare scompenso) ricevono una terapia con betabloccanti<sup>12</sup>. Tutto ciò si verifica in uno scenario caratterizzato da un aumento dell'incidenza<sup>12</sup> e della prevalenza dello scompenso cardiaco per effetto dell'invecchiamento della popolazione, per l'aumento della prevalenza dell'ipertensione e del diabete, per l'efficacia degli interventi nei soggetti con cardiopatia ischemica acuta e per il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con scompenso cronico.

La cardiopatia ischemica è l'eziologia dominante. Lo scompenso cardiaco spesso complica precocemente una sindrome coronarica acuta ed incide pesantemente sulla successiva prognosi<sup>13</sup>. La probabilità di sviluppare scompenso dopo l'evento acuto dipende dall'età, dalla presenza di diabete, di ipertensione arteriosa, di un pregresso infarto e di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro<sup>14</sup>. Questi dati, confermati dagli studi BLITZ 1 e 2 indicano che i fattori di rischio per lo scompenso sono noti e facilmente identificabili. Tuttavia, è da sottolineare che nella pratica clinica i soggetti a maggior rischio spesso non seguono un percorso diagnostico-terapeutico appropriato, né con l'approccio invasivo della fase acuta né, paradossalmente, con i trattamenti raccomandati (ACE-inibitori e betabloccanti) dopo la dimissione<sup>12,15</sup>.

È per tale motivo che spesso si parla di "epidemia" dello scompenso cardiaco e (per tale motivo) quindi è incalzante la necessità di instaurare programmi di prevenzione e screening per tentare di contrastarne l'impatto sulla salute pubblica e sulla spesa sanitaria.

### La necessità di uno screening ed intervento precoce nel paziente a rischio

Lo scopo dei programmi di screening è quello di identificare i pazienti a rischio in una fase preclinica o prima che la malattia si sviluppi in modo da avviare

adeguati programmi di intervento. È insito nel concetto di screening la necessità di rivalutare periodicamente i soggetti ammessi al programma ed in cui persistano i fattori di rischio fino a che non venga diagnosticata la malattia.

Perché una malattia sia oggetto di un programma di screening devono essere soddisfatti ben determinati requisiti che ne giustifichino i costi (Tab. I). Lo scompenso cardiaco soddisfa molti di questi criteri:

- con oltre 500 milioni di Euro spesi per rimborso del DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) solo nel 2001, ed un aumento del 40% circa dei ricoveri ospedalieri nel periodo compreso tra il 1995 ed il 2001<sup>16</sup> è indubitabile che l'insufficienza cardiaca rappresenti un serio problema di salute pubblica;
- è una grave sindrome clinica con una storia naturale ben definita: a 5 anni dalla diagnosi, la mortalità è pari al 50% dei soggetti ammalati ed a 10 anni è dell'80% quindi sovrapponibile, se non peggiore, a quella di altre malattie già oggetto di screening, quali il cancro della mammella, della prostata e della cervice uterina<sup>17</sup>;
- esistono delle classi di soggetti a maggior rischio di sviluppo futuro di scompenso cardiaco, identificabili in base a semplici elementi clinici come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'infarto del miocardio, l'insufficienza renale, ecc.;
- è frequentemente preceduto da una fase, talora prolungata, di disfunzione ventricolare asintomatica, facilmente identificabile con esami strumentali molto diffusi come l'ecocardiogramma<sup>18</sup>;
- sono disponibili trattamenti efficaci quali la terapia con ACE-inibitori e betabloccanti in grado di condizionare favorevolmente la prognosi dei pazienti anche nelle fasi precoci della malattia.

Persistono tuttavia importanti zone d'ombra sugli aspetti "gestionali" e di costo-efficacia di un programma di screening della disfunzione ventricolare sinistra che preveda, come esame di primo livello, l'utilizzo dell'ecocardiogramma, cioè della metodica diagnostica considerata il *gold standard* per la diagnosi dello scompenso cardiaco. Tale esame permette, infatti, di confermare il sospetto clinico, fornisce anche elementi utili per l'inquadramento fisiopatologico (scompenso sistolico o diastolico, sinistro o destro, ecc.) ed eziologico, offre elementi utili per stabilire la severità e la prognosi della malattia (entità della disfunzione e rimodellamento ventricolare, valutazione emodinamica, severità dei vizi valvolari, ecc.). Tuttavia un programma di

**Tabella I.** Criteri di appropriatezza dello screening.

La malattia è un importante problema di salute pubblica
La malattia ha una storia naturale nota
La malattia ha una fase asintomatica identificabile
La terapia precoce migliora la prognosi
Test diagnostico disponibile, sensibile e specifico
I costi per la diagnosi e la terapia dei nuovi casi sono accettabili
Lo screening deve ripetersi nel tempo

screening per la disfunzione ventricolare sinistra, che nella popolazione generale ha una prevalenza del 2-6%, coinvolgerebbe un numero di soggetti troppo elevato a cui ripetere periodicamente l'esame ecocardiografico, con costi e liste d'attesa difficilmente sostenibili.

Una strategia di screening più sostenibile per la disfunzione ventricolare asintomatica potrebbe essere basata su un algoritmo diagnostico simile a quello proposto dalle stesse linee guida europee per i pazienti sintomatici<sup>1</sup>, cioè l'adozione di una strategia *rule out-rule in* costruita a tappe, con elementi semplici ed economicamente "convenienti" (Fig. 1), per selezionare i pazienti da proporre per una valutazione ecocardiografica. Tale strategia potrebbe consentire di selezionare nella comunità una coorte di soggetti in cui vi è una maggiore prevalenza di scompenso. Aumenta in tal modo la probabilità *a priori* della malattia e di conseguenza il potere predittivo ed il rapporto costo-efficacia dei test utilizzati per lo screening.

Alcuni strumenti potenzialmente utili sono ben noti. È possibile infatti graduare il rischio di scompenso con un sistema a punteggio basato su elementi clinici<sup>19</sup>. È inoltre noto che l'ECG ha un alto potere predittivo negativo, rendendo altamente improbabile, in presenza di un ECG normale, la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra.

Infine recenti esperienze indicano che i peptidi natriuretici nei soggetti ad alto rischio<sup>20-24</sup> ed in presenza di un ECG patologico hanno il potere di identificare i soggetti con probabilità elevata di disfunzione ventricolare. I peptidi natriuretici dimostrano, inoltre, un elevato potere prognostico sia nei pazienti di comunità<sup>25,26</sup>

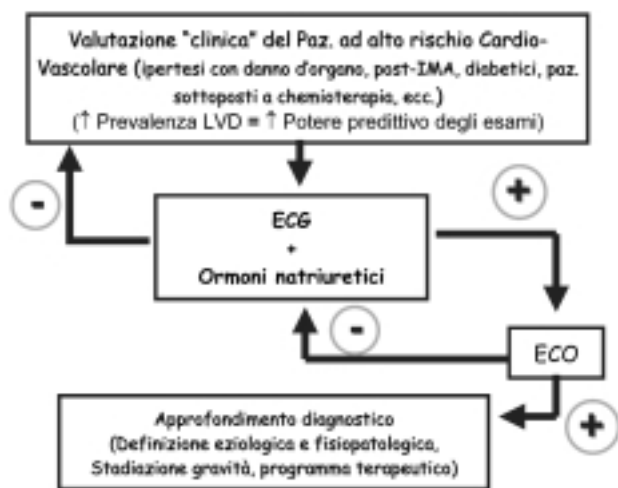
che in popolazioni selezionate a rischio elevato di scompenso<sup>27-29</sup> e ciò rappresenta una rilevante informazione per il trattamento e la gestione dei pazienti. Un simile approccio consentirebbe di ridurre il numero degli ecocardiogrammi necessari per la diagnosi di nuovi casi di disfunzione ventricolare, riducendo consistentemente i costi dello screening<sup>20-23</sup>.

L'ulteriore vantaggio di un simile programma basato sull'utilizzo di esami di semplice esecuzione ed interpretazione come l'ECG ed il dosaggio dei peptidi natriuretici, è quello di fornire uno strumento "oggettivo" di valutazione del rischio al medico di medicina generale, figura centrale per la gestione del paziente, soprattutto nelle prime fasi della malattia.

Le promettenti esperienze apparse in letteratura, presentano comunque diversi limiti: campione limitato di pazienti (o afferenti a singoli centri), notevole eterogeneità nella selezione della popolazione, disomogeneità del contesto clinico, tipo di peptide natriuretico ed eterogeneità dei criteri ecocardiografici utilizzati.

È tuttavia da sottolineare che un complesso e costoso programma di screening di questo tipo appare inutile se non ci convinciamo tutti dell'importanza di un intervento educativo, oltre che terapeutico, incentrato inizialmente sui pazienti a rischio elevato e caratterizzato da una grande attenzione alla persona ed alla globalità dei suoi bisogni. Un dialogo costante con il personale medico ed infermieristico e probabilmente anche il coinvolgimento di team non professionali (associazioni di malati, di volontariato e di cittadinanza attiva), potrebbero risultare strumenti efficaci per un intervento sui fattori di rischio e sulla prevenzione della malattia, stimolando la persona ad un ruolo attivo ed alla massima responsabilizzazione nella gestione diretta della propria salute.

In conclusione, pensiamo che sia giunto il momento di pensare ad una sperimentazione nazionale su larga scala, per valutare fattibilità e sostenibilità di un percorso di screening e di intervento precoce sul paziente a rischio di scompenso cardiaco, per avviare l'ambizioso progetto di prevenzione di questa dilagante epidemia.



**Figura 1.** Modello di screening per la disfunzione ventricolare sinistra (LVD). La valutazione clinica del rischio di scompenso (ad esempio pazienti ipertesi, diabetici, insufficienza renale, pregresso infarto, ecc.) permette di identificare la coorte dei pazienti da sottoporre a passo intermedio o di pre-screening mediante esami a basso profilo tecnologico, relativamente economici in termini di risorse umane impiegate o costo della prestazione. In base al risultato di tali esami si potrà avviare il paziente verso gli stati di valutazione strumentale più "complessi" o economicamente onerosi per la conferma della disfunzione ventricolare. ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiogramma; IMA = infarto miocardico acuto.

## Appendice

Area Scompenso ANMCO (biennio 2005-2006)

*Chairman:* Andrea Di Lenarda (Trieste)

*Co-Chairman:* Fabrizio Oliva (Milano)

*Comitato di Coordinamento:* Guido Gigli (Sestri Levante), Andrea Mortara (Monza), Giovanni Pulignano (Roma), Luigi Tarantini (Belluno)

*Consulenti:* Gianfranco Alunni (Perugia), Gabriele Castelli (Firenze), Giuseppe Di Tano (Messina), Alessandro Filippi (Bergamo), Giuseppina Majani (Pavia), Giovanni Mathieu (Pinerolo)

*Medical Writer:* Renata De Maria (Milano)

*Referenti Regionali*

- Basilicata: Maria Ausilia Petruzzi (Potenza)

- Calabria: Gianfranco Misuraca (Cosenza)
- Campania: Domenico Raucci (Benevento)
- Emilia Romagna: Alessandro Navazio (Reggio Emilia)
- Friuli Venezia Giulia: Maria Cecilia Albanese (Udine)
- Lazio: Giuseppe Cacciatore (Roma)
- Liguria: Sandro Mazzantini (Genova)
- Lombardia: Fabrizio Oliva (Milano)
- Marche: Domenico Gabrielli (Ancona)
- Molise: Gennaro Fiore (Campobasso)
- Puglia: Rolando Mangia (Tricase)
- Sardegna: Marco Corda (Cagliari)
- Sicilia: Giuseppe Di Tano (Messina)
- Toscana: Gessica Italiani (Pescia)
- Trentino Alto Adige (Trento): Luisa Visonà (Rovereto)
- Umbria: Adriano Murrone (Perugia)
- Veneto: Roberto Valle (San Donà di Piave)

## Bibliografia

1. [http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic\\_Heart\\_Failure.htm](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm)
2. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al, for the Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-72.
4. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628-37.
5. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999; 106: 605-12.
6. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
7. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
8. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-9.
9. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.
10. Baker DW, Bahler RC, Finkelhor RS, Lauer MS. Screening for left ventricular systolic dysfunction among patients with risk factors for heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 736-40.
11. Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, et al. Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta-blocker therapy after myocardial infarction. *Lancet* 2000; 356: 639-44.
12. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-50.
13. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 494-9.
14. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1446-53.
15. Spencer FR, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105: 2605-10.
16. Gigli G, Tarantini L. Lo scompenso cardiaco un'epidemia cardiovascolare ed una sfida per i prossimi anni. La risposta può venire dagli ambulatori dello scompenso? *Cardiologia negli Ospedali* 2004; 137: 36-8.
17. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
18. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.
19. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1197-204.
20. Nielsen OW, Hansen JF, Hilden J, Larsen CT, Svanegaard J. Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. *BMJ* 2000; 320: 220-4.
21. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-20.
22. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. *Am Heart J* 2004; 148: 524-9.
23. Hobbs FD, Davis RC, Roalke AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high-risk populations. *Heart* 2004; 90: 866-70.
24. Valle R, Aspromonte N, Barro S, et al. The NT-proBNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 542-51.
25. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
26. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-6.
27. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609-16.
28. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-75.
29. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.