

Alla ricerca di nuove certezze. Commenti alle nuove linee guida 2008 sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia

Marco Metra¹, Fabrizio Oliva²

¹Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata e Dipartimento Cardio-toracico, Università degli Studi, Spedali Civili, Brescia, ²Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

(G Ital Cardiol 2009; 10 (3): 199-202)

© 2009 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Prof. Marco Metra

Cardiologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata e Dipartimento Cardio-toracico
Università degli Studi Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
metramarco@libero.it

Dr. Fabrizio Oliva

Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco
Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail:
fabri.oliva@gmail.com

I dati epidemiologici indicano un progressivo incremento della prevalenza dello scompenso cardiaco (SC), correlato all'invecchiamento della popolazione e al miglioramento delle cure per la maggior parte delle cardiopatie. Le linee guida (LG) sulla diagnosi e il trattamento dello SC prodotte dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) nel 2008 nascono dalla revisione e rielaborazione di precedenti documenti pubblicati nel 1995, 1997, 2001 e 2005. Se le LG del 2001 avevano portato all'unificazione delle sezioni sulla diagnosi e il trattamento, quelle del 2008 hanno raccolto nello stesso documento le raccomandazioni relative allo SC cronico e acuto¹.

Le nuove linee guida ESC: erano necessarie?

Finalità principale delle LG è quella di fornire ai clinici le conoscenze necessarie per la migliore cura dei loro pazienti. Questa necessità si fa ovviamente particolarmente pressante ogni volta che le conoscenze subiscono un significativo avanzamento per la conclusione di studi particolarmente importanti. Ad esempio, le LG sullo SC acuto del 2005² erano anche la conseguenza della pubblicazione di studi epidemiologici dimostranti l'importanza di questa condizione come causa di ospedalizzazione nonché dei primi studi in cui farmaci per il trattamento dello SC acuto (nesiritide, levosimendan) erano valutati con la metodologia dei trial randomizzati e controllati con placebo. Da questi studi era poi emersa l'importanza di dimostrare, per ogni nuova terapia anche dello SC acuto, non solo l'efficacia sui sintomi e sui parametri emodinamici ma anche sulla prognosi.

Sempre nel 2005, erano state poi pubblicate le LG sullo SC cronico³. Anche in questo caso

ciò si era verificato in conseguenza di importanti passi avanti non solo nella diagnostica, con il dosaggio dei peptidi natriuretici (peptide natriuretico cerebrale, BNP) e lo studio della funzione diastolica mediante metodiche di immagine, ma anche, e soprattutto, nella terapia con i risultati degli studi con i sartani e con la resincronizzazione ventricolare ed i defibrillatori automatici impiantabili (ICD).

Se confrontati con quanto si era verificato precedentemente, i progressi nelle nostre conoscenze sullo SC sono stati, in questi ultimi 3 anni, di gran lunga inferiori. Cosa giustificava, dunque, le nuove LG e cosa le può rendere un documento utile ed interessante? Come verrà evidenziato anche in seguito, ci sembra che i maggiori elementi qualificanti di queste nuove LG vadano cercati nel tentativo di meglio sistematizzare le diverse forme cliniche dello SC, nella ricerca di un'ancora maggiore chiarezza e semplificazione delle indicazioni terapeutiche, nell'importanza data ad aspetti, quali l'implementazione delle LG, i programmi di assistenza al paziente, la terapia palliativa, il trattamento delle comorbilità.

Cercheremo qui di evidenziare e, se necessario, commentare, i principali aspetti caratterizzanti queste nuove LG.

Le classificazioni

Il tentativo di giungere ad una nuova classificazione dello SC con, soprattutto, l'intento di raccogliere sia la forma cronica che quella acuta in una nuova visione unitaria, rappresenta uno degli elementi di maggiore novità, ma anche di controversia, delle nuove LG. Nelle prime pagine, il termine SC acuto viene indicato come "confusing" e viene proposta una nuova classificazione in SC di recente insorgenza, transitorio e cronico. Quest'ultimo,

a sua volta, può essere definito come stabile oppure in peggioramento.

Questa nuova classificazione ha l'evidente pregio di riportare lo SC ad un'unica visione unitaria. Similmente a quanto comunemente fatto con la cardiopatia ischemica, si sottolinea come anche lo SC possa essere in fase di stabilità oppure di instabilità e peggioramento. Sembra, tuttavia, difficile abbandonare, per i pazienti con SC noto che vanno incontro ad una fase di peggioramento, il termine di SC acuto. Le nostre perplessità sono confermate quando, proseguendo nella lettura del documento, troviamo, tra le parti finali, uno specifico ed esauriente capitolo sullo SC acuto. Analogamente alle precedenti LG², questo viene definito dalla rapida insorgenza o modificazione dei segni e sintomi di SC, così da richiedere un urgente trattamento. Vi vengono inclusi sia pazienti con primo esordio di malattia che con SC cronico deteriorato. È evidente la corrispondenza di tale definizione con la realtà quotidiana.

Riguardo alle altre classificazioni, sembrano del tutto condivisibili le differenziazioni tra SC a funzione sistolica conservata o depressa, ed anche, parzialmente, quelle tra SC anterogrado o retrogrado, destro o sinistro, ad alta o bassa portata.

Un'importante differenza viene mantenuta rispetto alle LG statunitensi. Queste ultime classificano lo SC in stadi, evidenziando la possibilità di una progressione del paziente verso classi di sempre maggiore gravità⁴. Viceversa, le LG europee continuano a privilegiare una visione più "statica", tendente a descrivere le varie presentazioni cliniche senza evidenziarne la possibile evolutività.

Diagnosi e prognosi

Per quanto concerne gli aspetti diagnostici, come nelle precedenti edizioni, rimangono aspetti incerti e si sottolineano le difficoltà diagnostiche, soprattutto nel caso dello SC con conservata frazione di eiezione. L'indubbio miglioramento delle conoscenze sui peptidi natriuretici li porta ad occupare uno spazio di rilievo nell'algoritmo diagnostico. Rispetto alle precedenti LG, questi occupano, questa volta, un posto centrale nella diagnosi di SC e si definiscono dei livelli soglia al di sopra dei quali la diagnosi è altamente probabile (BNP >400 pg/ml o NT-proBNP >2000 pg/ml) o, viceversa, improbabile (BNP <100 pg/ml o NT-proBNP <400 pg/ml)¹. Tra i test strumentali, accanto alla giusta rilevanza data agli esami tradizionali, si ritagliano un nuovo spazio la risonanza magnetica cardiaca e la tomografia computerizzata cardiaca, utili in alcuni sottogruppi di pazienti per una migliore definizione diagnostica. Il valore dato ad altri test non presenta differenze importanti rispetto alle precedenti LG¹.

Le indicazioni alla biopsia endomiocardica vengono ulteriormente chiarite in base alle LG recentemente pubblicate⁵. Questa metodica viene indicata nei pazienti con SC acuto o fulminante di eziologia ignota, oppure con rapido deterioramento con aritmie ventricolari o blocchi atrioventricolari o che non rispondono alla terapia convenzionale. Altre potenziali indicazioni sono i pazienti con SC cronico e sospette malattie infiltrative miocardiche (amiloide, sarcoidosi, emocromatosi, miocardite eosinofila o cardiomiopatie restrittive ad eziologia ignota).

Per quanto concerne la prognosi, le nuove LG evidenziano come sia difficile una stima corretta per le molte variabili che interferiscono tra loro e per le difficoltà di predire nel singolo paziente l'impatto di specifici trattamenti. Vengono riportate le variabili dimostrate in letteratura determinanti prognostici indipendenti, senza però dare un'adeguata visibilità alla disfunzione renale e senza sottolineare, come emerge dalla letteratura più recente, l'importanza di utilizzare, più che la creatinemia, il filtrato glomerulare calcolato. Manca, infine, un ordinamento gerarchico tra i vari indicatori prognostici tale da definire le diverse variabili utili nei vari gruppi di pazienti e la loro importanza relativa.

Terapia non farmacologica

Nello spazio dedicato alla terapia non farmacologica trovano giusta visibilità gli aspetti di autogestione da parte del paziente, le norme dietetiche e di igiene di vita, riportati con relative classi di raccomandazione e livelli di evidenza non considerati nelle precedenti LG.

Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico dello SC cronico con disfunzione sistolica è completo, ben trattato e tiene in debita considerazione gli aspetti pratici di implementazione delle terapie raccomandate e delle loro associazioni. Nessuna novità sostanziale, comunque, rispetto alle precedenti LG³, tranne che per un maggior spazio dato alla terapia con nitrati ed idralazina, in seguito ai risultati dell'African-American Heart Failure Trial⁶, e ad un tentativo di indicazione alla terapia con statine. A questo riguardo, viene indicata come potenzialmente utile questa terapia per ridurre le ospedalizzazioni cardiovascolari in pazienti con SC su base ischemica. Questa indicazione viene basata sui risultati del Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)⁷. Lo studio GISSI-HF⁸ non era stato però ancora pubblicato.

Ancora più definitiva che nelle precedenti LG è la breve parte relativa al trattamento dei pazienti con SC e conservata frazione di eiezione. Vi si afferma chiaramente che nessun trattamento si è dimostrato avere effetti sulla mortalità e morbilità di questi pazienti. Possono essere importanti un adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'ischemia miocardica ed il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale¹.

Terapia chirurgica

Più ampia rispetto alle precedenti edizioni la sezione dedicata alla chirurgia. Si sottolinea l'importanza di verificare, nel paziente con SC, la possibilità di un intervento di rivascolarizzazione o di chirurgia valvolare che, quando appropriati, possono modificarne favorevolmente la storia clinica. Anche in questa edizione aggiornata delle LG, si sottolinea, tuttavia, come non esistano ancora evidenze, derivanti da ampi studi controllati, che la rivascolarizzazione coronarica e/o la chirurgia dell'insufficienza mitralica possano migliorare i sintomi dello SC e/o la prognosi dei pazienti.

Terapia con dispositivi

I dispositivi elettrici sono forse i trattamenti per i quali abbiamo accumulato negli ultimi anni le maggiori evidenze e trovano qui una meritata ampia trattazione. Nonostante alcune perplessità, recentemente sollevate, riguardo all'ampio impiego dell'ICD^{9,10}, il linguaggio è diventato, in queste LG, molto più deciso. Sia la terapia di resincronizzazione cardiaca che l'ICD vengono qui raccomandati nei pazienti con bassa frazione di eiezione ($\leq 35\%$), in terapia ottimizzata e, nel caso della resincronizzazione cardiaca, con durata del QRS ≥ 120 ms oppure, nel caso dell'ICD, con durata di vita attesa >1 anno. Nelle precedenti LG si diceva, viceversa, che queste metodiche "possono essere considerate" nei pazienti con le caratteristiche di cui sopra e si evidenziavano maggiormente l'importanza dell'età e delle comorbidità, soprattutto per l'indicazione all'ICD.

Per quanto concerne i trattamenti riservati al paziente con SC avanzato/refrattario viene ben rimarcato come si sia modificata la popolazione che accede alla lista per trapianto cardiaco e sembra equilibrato il giudizio sui dispositivi di assistenza ventricolare meccanica per i quali non esistono ancora evidenze forti ma ci sono dati molto promettenti dai registri più recenti che, insieme al progresso tecnologico, fanno ben sperare per le applicazioni future di questo trattamento. Si fa inoltre breve accenno anche alla metodica dell'ultrafiltrazione, per la quale vi è tuttavia la necessità di acquisire maggiori dati controllati al fine di identificare i pazienti che se ne possono realmente giovare. Gli stessi concetti valgono per il monitoraggio a distanza. I risultati preliminari sono promettenti ma la definizione su casistiche più ampie del profilo costo/beneficio è fondamentale.

Aritmie e comorbidità

Sono indubbiamente interessanti le due sezioni che concludono la trattazione dello SC cronico, riguardanti le aritmie e le comorbidità. La prima fornisce importanti suggerimenti sulla gestione pratica nel paziente con SC e aritmie, la seconda enfatizza l'importanza di alcune condizioni che, associandosi allo SC, ne possono influenzare la diagnosi, il trattamento e la prognosi. Riteniamo importante anche l'aver evidenziato come, in base anche gli studi più recenti¹¹, ci sia equivalenza tra una strategia basata sul controllo della frequenza cardiaca, rispetto ad una strategia basata sul controllo del ritmo, nei pazienti con fibrillazione atriale e SC.

Scompenso cardiaco acuto

Le attuali LG dedicano un'ampia parte allo SC acuto. Questo mantiene, quindi, tutta la sua importanza. La principale differenza rispetto alle precedenti LG sta in una maggiore sintesi e nell'aver riunito SC cronico ed acuto in un'unica edizione. La sezione sullo SC acuto mantiene ancora, come nelle precedenti LG, numerose aree di incertezza confermando almeno in parte i dubbi già emersi dopo le LG del 2005. Questi dubbi sono in larga parte condizionati dalla mancanza di chiare evidenze scientifiche sull'argo-

mento. Per molti decenni lo SC acuto è stato trascurato ed abbiamo continuato ad utilizzare gli stessi trattamenti (diuretici, vasodilatatori, inotropi) dandone per scontata l'efficacia in assenza di studi controllati. Solo negli ultimi anni, alla luce del progressivo incremento del numero di ricoveri e della severa prognosi a breve e medio termine di questi pazienti, si è focalizzata l'attenzione sulla fase acuta. È stato così ridimensionato il ruolo delle terapie tradizionali, ma l'obiettivo di confermare la possibile efficacia di nuovi trattamenti non è stato ancora raggiunto. Nel caso dello SC acuto, non esiste farmaco di cui si siano inequivocabilmente dimostrati gli effetti favorevoli sui sintomi e sulla prognosi, come è invece accaduto con le terapie indicate nello SC cronico. È probabile che questo sia, in parte, dovuto a limiti metodologici: inclusione nei trial di pazienti con caratteristiche molto diverse tra loro, casistiche di dimensioni insufficienti, impiego di metodiche insufficienti per quantificare gli effetti sui sintomi, obiettivi troppo ambiziosi riguardo alla prognosi (ad es. effetti a 6 mesi di terapie somministrate per pochi giorni). Oltre a questi problemi metodologici, non si può però escludere che anche i farmaci attualmente in studio possano avere importanti limiti, tali da non permettere di modificare sensibilmente la storia naturale dello SC acuto.

Quella dello SC acuto è quindi la sezione dove la maggior parte dei suggerimenti deriva dal consenso tra esperti, anziché da solide evidenze. Tuttavia, come anche nel caso delle precedenti LG, alcuni elementi utili sono inequivocabili. Viene evidenziata l'eterogeneità dello SC acuto, i numerosi quadri clinici e le diverse indicazioni terapeutiche che ne derivano. Da un punto di vista diagnostico, si sottolinea ulteriormente il ruolo fondamentale del dosaggio del BNP e dell'ecocardiografia, nonché i pazienti con possibile indicazione a metodiche invasive (monitoraggio della pressione intrarteriosa, cateterismo cardiaco destro, coronarografia). La terapia, come già osservato, risente della mancanza di evidenze da studi controllati. Tuttavia, rimangono alcune raccomandazioni importanti come quelle riguardanti un più corretto impiego della terapia diuretica, i rischi della somministrazione di dosi eccessive di vasodilatatori (ipotensione arteriosa), la limitazione delle indicazioni agli inotropi ai soli pazienti con segni di bassa portata.

Implementazione delle cure, terapia palliativa, aspetti irrisolti

Sono infine innovative le ultime due sezioni delle LG 2008. La prima, dedicata all'implementazione delle cure, pone il giusto accento non solo sui programmi gestionali per i pazienti con SC, fondamentali per favorire l'accesso alle cure migliori e più appropriate, ma anche su un aspetto che il cardiologo non è abituato a gestire ma con cui si troverà a confrontarsi sempre maggiormente in futuro, quello delle cure palliative. È questa una delle prime volte che questa problematica viene affrontata, anche a livello cardiologico, in ambito europeo¹².

L'ultimo capitolo è contemporaneamente una puntualizzazione dei limiti delle attuali conoscenze ma anche uno stimolo per il futuro. Gli aspetti irrisolti, le domande ancora aperte vengono puntualmente elencate e queste sono, purtroppo, o per fortuna, ancora molte. Non è ancora

chiaro il ruolo delle numerose comorbilità (meccanismi di aggravamento o epifenomeni?). La loro presenza rende, d'altra parte, difficoltoso il trasferimento delle indicazioni dei trial alla pratica clinica quotidiana. Abbiamo verosimilmente raggiunto i massimi risultati nell'inibizione del sistema neuroormonale e dobbiamo esplorare nuove strategie per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei nostri pazienti. Le indicazioni e, soprattutto, le associazioni tra i vari farmaci sono ancora controverse anche nello SC con bassa frazione di eiezione. Mancano evidenze per il trattamento sia dello SC con frazione di eiezione conservata che dello SC acuto. Le indicazioni ai dispositivi potrebbero probabilmente essere allargate ma non sappiamo in base a quali criteri. Il rapporto rischio/beneficio nel loro impiego non è stato ancora sufficientemente chiarito. Esiste ancora ampio spazio per una maggiore implementazione delle cure per le quali abbiamo chiare evidenze.

Considerazioni conclusive

L'edizione del 2008 delle LG sullo SC si caratterizza per una maggiore sintesi ed ordine nell'affrontare le varie problematiche relative allo SC. Mancano, tuttavia, importanti novità rispetto alle LG precedenti e questo semplicemente perché la ricerca in questo campo non ha, per la prima volta dopo tanti anni, fornito nuove evidenze importanti.

Più in generale, queste LG si confermano strumenti importanti per la pratica clinica. Come tutte le LG, esse forniscono, tuttavia, solo delle indicazioni generali e non devono essere accettate passivamente ed applicate acriticamente. Se ne devono conoscere i limiti e coniugarle, al letto del malato, con la propria esperienza e le caratteristiche specifiche del singolo paziente.

Le LG ci segnalano quali sono gli aspetti che presentano limiti in termini di conoscenza ed evidenza e possono quindi fare da stimolo per la pianificazione di studi prospettici adeguati. Nel disegnare queste ricerche si dovrà anche tenere conto delle informazioni provenienti da un altro strumento importante, quello costituito da registri e "survey". Solo in questo modo si potranno acquisire informazioni utili per la cura dei pazienti nel mondo reale, evitando errori precedentemente commessi.

Bibliografia

1. 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.
2. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
5. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076-93.
6. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al, for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
8. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
9. Stevenson LW, Desai AS. Selecting patients for discussion of the ICD as primary prevention for sudden death in heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 407-12.
10. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1111-21.
11. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al, for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
12. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684-94.