

Levosimendan: revisione critica dei trial. Dal LIDO al SURVIVE

Gian Piero Perna¹, Francesco Perna², Domenico Gabrielli¹, Christian Corinaldesi¹,
Francesco Guazzarotti¹, Alessandra Moraca¹

¹S.C. di Cardiologia "G.M. Lancisi", Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona,

²Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Key words:

Acute heart failure;
Inotropes;
Levosimendan.

The novel calcium-sensitizer and ATP-dependent potassium channel opener levosimendan is a new drug for the treatment of acute heart failure. With respect to traditional inotropes, the effects of levosimendan have been studied in more randomized clinical trials. Results from these trials indicate that levosimendan increases cardiac output, decreases pulmonary capillary wedge pressure, and improves symptoms in patients with acute heart failure, reduces brain natriuretic peptide plasma levels, and is well tolerated. A review of randomized controlled clinical trials (LIDO, CASINO, REVIVE I and II, SURVIVE) shows that levosimendan reduces more than dobutamine brain natriuretic peptide plasma levels early after drug infusion, and it is associated with an improved 5- and 30-day survival compared to dobutamine, but not with a better 180-day survival. Thus, in patients with prior heart failure, low ejection fraction and rehospitalization for acute heart failure, repeat administration of levosimendan may be required to maintain optimal hemodynamics, to attenuate worsening heart failure and to improve the outcome.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-9): 10S-17S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Piero Perna

S.C. di Cardiologia
"G.M. Lancisi"
Azienda Ospedaliero-
Universitaria
Ospedali Riuniti di Ancona
Via Conca, 71
60122 Torrette di Ancona (AN)
E-mail: gp.perna@
ao-umbertoprmo.marche.it

Introduzione

I trial clinici randomizzati rappresentano attualmente lo standard di riferimento per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci utilizzati nella pratica clinica, sono per il clinico una fonte insostituibile di preziose informazioni sugli esiti e sulle modalità operative da seguire nelle patologie studiate, ed i loro risultati costituiscono la base su cui vengono formulate le raccomandazioni delle Società Scientifiche e le stesse posizioni degli Enti Regolatori. Nella terapia dell'insufficienza cardiaca, in particolare, i risultati di oltre 200 studi clinici controllati hanno consentito di costruire linee guida condivise ed ormai ampiamente utilizzate, nonostante il trasferimento delle indicazioni dei trial nella pratica clinica non risulti sempre agevole. Infatti, la realtà operativa degli studi clinici controllati può essere molto diversa da quella della pratica clinica quotidiana, in cui la compliance dei pazienti e la continuità assistenziale non sono garantite, le popolazioni trattate comprendono pazienti anziani e/o con comorbidità, gli stessi obiettivi clinici non corrispondono del tutto agli endpoint assunti dagli studi clinici di riferimento.

Tra i pazienti con insufficienza cardiaca, quelli con insufficienza cardiaca acuta

maggiormente rappresentano queste problematiche per una serie di ragioni:

- l'eterogeneità dei pazienti con insufficienza cardiaca acuta, tra i quali sono rappresentati pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata e pazienti con severa depressione della funzione contrattile, pazienti con infarto miocardico acuto e pazienti con precedenti clinici di insufficienza cardiaca ed instabilizzazioni periodiche¹⁻³. Molti di questi pazienti presentano variazioni improvvise dello status clinico, anche fatali, per intercorrenza di flogosi delle vie aeree, sindromi coronariche acute, anemizzazioni, variazioni della funzione renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, distiroidismi, effetti sfavorevoli legati a terapie farmacologiche: di conseguenza sono numerosi i "fattori confondenti" che possono inficiare il giudizio sull'efficacia dei trattamenti testati;
- le comorbidità sono molto frequenti nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta osservati nella pratica quotidiana e la loro esclusione da uno studio clinico controllato può rendere difficile sia la pianificazione di un trial, sia la sua conduzione, sia la trasferibilità dei suoi risultati sul piano clinico;
- i pazienti con insufficienza cardiaca acuta presentano un quadro clinico di esordio che richiede un trattamento immediato e poli-

farmacologico³, con conseguenti difficoltà a disegnare uno studio clinico randomizzato e potenziali interazioni tra il farmaco in studio e i farmaci utilizzati come terapia standard; spesso può inoltre insorgere una sindrome cardiorenale, il cui impatto prognostico è ben noto^{1,2} e la cui presenza rappresenta un fattore confondente di rilievo;

- l'efficacia a breve termine di un trattamento rappresenta un obiettivo significativo nella pratica clinica, visto l'esordio clinico drammatico, ma alcuni farmaci utilizzati nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta possono avere effetti negativi a distanza, determinando un aumento della mortalità, soprattutto in caso di uso protratto o ripetuto^{3,4};
- le riospedalizzazioni legate ad instabilizzazione dello scompenso cardiaco costituiscono nella pratica clinica un elemento facilmente "misurabile" e sicuramente "centrale" per definire l'efficacia di un trattamento, vista la loro ripercussione sui costi, sulla qualità della vita e sulla stessa prognosi¹⁻⁵;
- il miglioramento clinico a breve termine, che costituisce un obiettivo clinicamente importante, è difficilmente quantificabile e non necessariamente desumibile dal miglioramento dei parametri emodinamici.

Non deve pertanto sorprendere se i trial clinici nell'insufficienza cardiaca acuta siano pochi, e anche trattamenti "consolidati" nella pratica clinica – quale quello con inotropi "tradizionali" – non abbiano in realtà a supporto dati derivati da studi clinici controllati contro placebo, ma solo da studi di efficacia sui parametri emodinamici, di numerosità limitata³. Le linee guida sottolineano queste limitazioni, indicando un livello di

raccomandazione e un livello di evidenza "diverso" per i vari inotropi oggi disponibili per l'uso clinico¹. Le scelte terapeutiche che ogni giorno vengono fatte "sul campo" devono pertanto tener conto di una serie di dati:

- il numero di evidenze disponibili per ciascun farmaco, di cui va sempre considerato il razionale fisiopatologico alla base dell'impiego;
- la congruenza tra i risultati degli studi clinici controllati e il razionale fisiopatologico, nonché la trasferibilità clinica dei risultati stessi;
- l'effetto sugli endpoint a breve termine "confrontato" con gli effetti sulla mortalità;
- i risultati ottenuti nei sottogruppi "assimilabili" ai pazienti normalmente osservati nella pratica clinica;
- le indicazioni fornite dal trial al di là del risultato "semplicisticamente" espresso dall'effetto sull'endpoint primario dello studio.

Il levosimendan rappresenta tra gli inotropi la novità di maggior rilievo^{6,7} sia per il suo meccanismo d'azione peculiare (Figura 1), che assicura effetti favorevoli sui parametri emodinamici e sui sintomi senza l'aumento del consumo di ossigeno miocardico e gli effetti sfavorevoli sugli outcome che da questo derivano^{3,5-8}, sia per la disponibilità di una notevole quantità di dati derivati da studi clinici controllati verso placebo e verso altri inotropi, consegnati alla letteratura negli ultimi anni.

In questa revisione critica analizzeremo appunto i risultati degli studi clinici con il levosimendan, soffermandoci in particolare sugli studi di maggiore consistenza numerica e con endpoint clinici (RUSSLAN, LIDO, CASINO, REVIVE I e II, SURVIVE) cercando

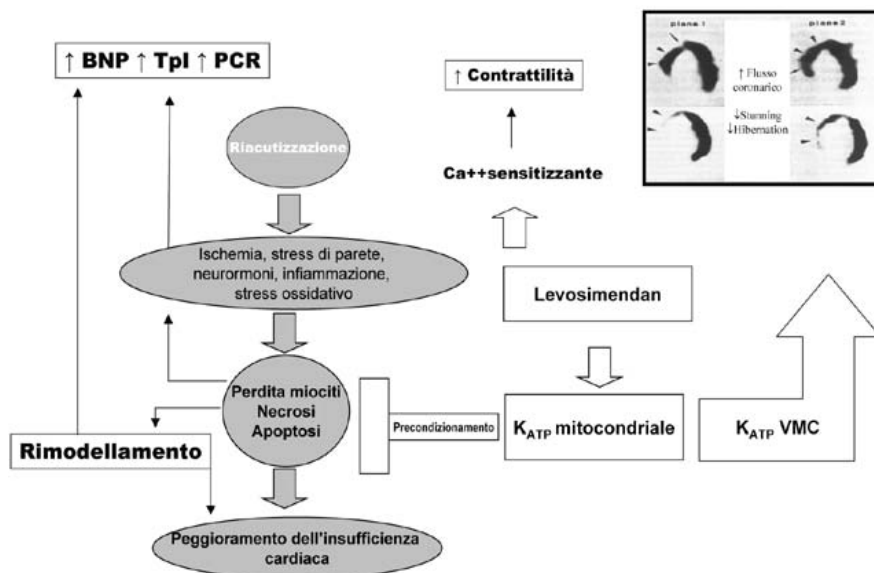


Figura 1. Meccanismo d'azione del levosimendan. L'incremento della contrattilità, mediato dall'azione di sensibilizzazione delle proteine contrattili al calcio, non si associa ad aumento del consumo di ossigeno. Gli effetti favorevoli sulla contrattilità si associano a vasodilatazione coronarica e periferica, mediata attraverso l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti del sarcolemma delle cellule muscolari lisce della parete vasale (VMC), e ad effetti antiapoptotici e antinfiammatori mediati attraverso l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti dei mitocondri miocitari. Gli effetti complessivi sono il miglioramento emodinamico, la riduzione dei fenomeni di stunning e hibernation, ed un effetto positivo sul rimodellamento del ventricolo sinistro da cui dipende la progressione della disfunzione contrattile. BNP = peptide natriuretico cerebrale; PCR = proteina C-reattiva; Tpi = troponina I.

di delineare quali messaggi “effettivi” possano essere desunti dai dati finora pubblicati.

Gli effetti del levosimendan su sintomi e mortalità

Gli effetti dell’infusione e.v. di levosimendan su sintomi e mortalità sono stati valutati in oltre 3000 pazienti inseriti in 6 studi clinici controllati; i pazienti inclusi in questi studi erano affetti da insufficienza cardiaca acuta di nuova insorgenza o come in stabilizzazione di insufficienza cardiaca cronica.

Nello studio RUSSLAN (Randomised Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct) l’infusione di levosimendan in 6 h previa somministrazione in quattro diverse modalità di bolo e.v. (0.1-0.4 µg/kg/min) è stata confrontata vs placebo in 504 pazienti con insufficienza cardiaca acuta *de novo* secondaria a infarto miocardico acuto⁸. I pazienti randomizzati a levosimendan presentavano una mortalità a 14 giorni significativamente inferiore (11.7 vs 19.6%, p = 0.031) e il vantaggio del trattamento persisteva a 6 mesi (22.6 vs 31.4%, p = 0.053).

Lo studio LIDO (Efficacy and Safety of Intravenous Levosimendan Compared with Dobutamine in Low-Output Heart Failure)⁹ è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto in 203 pazienti con insufficienza cardiaca avanzata da disfunzione ventricolare sinistra sistolica severa (frazione di eiezione ventricolare sinistra [FEVS] <35%, indice cardiaco <2.5 l/min/m², pressione capillare polmonare >15 mmHg) in cui gli effetti del levosimendan somministrato per infusione di 24 h (0.1 µg/kg/min) dopo bolo iniziale sono stati confrontati con la dobutamina somministrata senza dose di carico in infusione di 24 h (5 γ/kg/min aumentata a 10 γ/kg/min dopo 2 h). L’endpoint primario dello studio era la percentua-

le di pazienti che presentavano miglioramento dei parametri emodinamici; tra gli endpoint secondari erano considerati, oltre ai singoli parametri emodinamici, gli effetti sui sintomi, sulle riospedalizzazioni precoci, sulla mortalità da tutte le cause a 31 giorni. Gli autori, inoltre, effettuarono una rianalisi *a posteriori* sulla mortalità a 180 giorni, che non era comunque un endpoint predefinito. Nel LIDO un maggior numero di pazienti trattati con levosimendan rispetto ai trattati con dobutamina mostrò un miglioramento significativo dei parametri emodinamici (28 vs 15%; hazard ratio [HR] 1.9, intervallo di confidenza [IC] 1.1-3.3, p = 0.022), e comunque sia l’indice cardiaco che la pressione capillare polmonare mostrarono modificazioni favorevoli più consistenti nel gruppo levosimendan che nel gruppo dobutamina (+29 vs +22%, p <0.05; -28 vs -13%, p <0.03). Il dato di maggiore interesse clinico in questo studio deriva dall’analisi dei sottogruppi: infatti, i pazienti trattati con betabloccanti (Figura 2) mostrano un più consistente miglioramento dei parametri emodinamici se trattati con levosimendan, mentre l’impiego dei betabloccanti in cronico, come prevedibile, riduce in maniera consistente gli effetti benefici della dobutamina. Il dato ha importanza clinica pratica, se trasferito alla realtà operativa delle unità coronariche e delle unità scompenso, in cui i pazienti instabili già trattati con betabloccanti rappresentano una quota ormai consistente. Nonostante la differenza statistica degli endpoint emodinamici, l’impatto sui sintomi valutato dai punteggi di dispnea e fatica sembra sostanzialmente sovrapponibile per dobutamina e levosimendan: i pazienti migliorati con levosimendan erano infatti il 68% contro il 59% dei pazienti in dobutamina (p = 0.865). Infine, nel LIDO il trattamento con levosimendan risultava associato ad una maggiore durata del tempo dimissione-riospedalizzazione (157 giorni con range 101-173 per il levosimendan vs 133 con range 43.5-169 per la dobutamina) e con una mortalità a 31 giorni significativamente

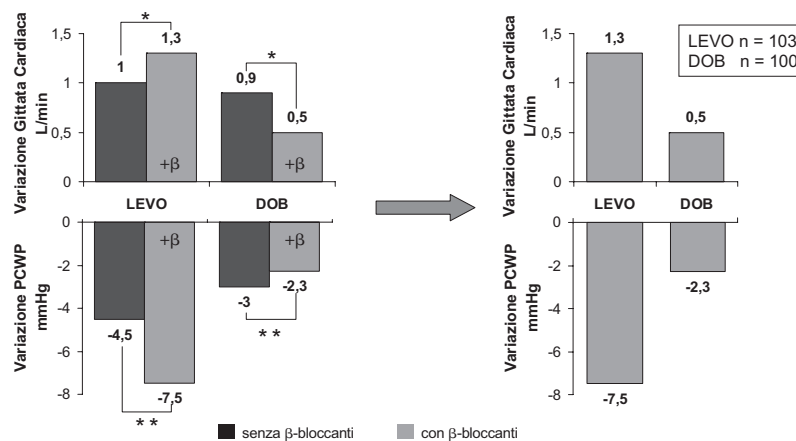


Figura 2. Variazione dei parametri emodinamici in pazienti arruolati nello studio LIDO. L’analisi sottolinea come il miglioramento dei parametri emodinamici sia maggiore nel gruppo trattato con levosimendan (LEVO) rispetto a quello trattato con dobutamina (DOB), in particolare nei pazienti pretrattati con betabloccanti. PCWP = pressione capillare polmonare. *p = 0.01; **p = 0.03. Da Follath et al.⁹, modificata.

più bassa (8 vs 17%, HR 0.43, IC 0.18-1.00); questa differenza di mortalità, in una rianalisi *a posteriori* non predeterminata al momento della pianificazione del trial, si manteneva a 180 giorni, con mortalità del 26% nel gruppo levosimendan vs 38% nel gruppo dobutamina (HR 0.57; IC 0.34-0.95).

Lo studio CASINO (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure)¹⁰ ha valutato comparativamente l'efficacia del levosimendan, della dobutamina e del placebo in infusione per 24 h su mortalità e riospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco in 299 pazienti con severa depressione della funzione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 35\%$) ed insufficienza cardiaca severa (classe NYHA IV). Lo studio, pianificato per arruolare 600 pazienti, venne interrotto precocemente per evidente superiorità del trattamento con levosimendan rispetto al placebo e alla dobutamina. La mortalità a 180 giorni era infatti significativamente più bassa nel gruppo levosimendan sia rispetto al gruppo placebo (18 vs 28.3%; $p = 0.03$) che rispetto al gruppo trattato con dobutamina (42%; $p = 0.0001$).

Lo studio REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short Term Treatment of Decompensated Chronic Heart Failure) è stato pianificato per verificare gli effetti del levosimendan rispetto alla terapia convenzionale sui sintomi correlati all'insufficienza cardiaca acuta utilizzando un nuovo endpoint composito, comprensivo della valutazione dei sintomi da parte del paziente e del giudizio del deterioramento clinico dato dal medico. I pazienti inclusi nello studio (insufficienza cardiaca acuta con FEVS $< 35\%$, dispnea a riposo nonostante infusione di diuretici) venivano randomizzati a placebo o a terapia infusionale con levosimendan (0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) preceduta da bolo di 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nel REVIVE I, fase pilota dello studio¹¹, furono arruolati 100 pazienti, ed a 5 giorni era osservato un miglioramento dei sintomi nei pazienti trattati con levosimendan in misura maggiore che nei pazienti asse-

gnati a placebo (49 vs 33%); i livelli di peptide natriuretico cerebrale (BNP) risultavano significativamente più bassi sia a 24 h che a 5 giorni nei pazienti trattati con levosimendan. Sulla base dell'esperienza pilota, nel REVIVE II furono arruolati 600 pazienti con le stesse caratteristiche¹²; l'endpoint primario dello studio era un endpoint clinico combinato di variazione dei sintomi, morte o peggioramento dello scompenso a 5 giorni. Nel gruppo levosimendan si verificò una maggior percentuale di pazienti migliorati (+33%) e una minor percentuale di pazienti peggiorati (-30%) rispetto al gruppo placebo ($p = 0.015$), con una percentuale di pazienti senza variazioni dello status sostanzialmente sovrapponibile. Inoltre, i pazienti trattati con levosimendan presentavano una minore durata del ricovero (7.0 vs 8.9 giorni, $p = 0.001$) con una riduzione dei costi vantaggiosa dal punto di vista farmacoeconomico, ed una riduzione media dei livelli plasmatici di BNP di circa 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a conferma di quanto già emerso nella fase pilota. Per quanto non dimensionati per la mortalità, in entrambi gli studi REVIVE la mortalità venne valutata a 31 e 90 giorni, risultando sorprendentemente bassa, sia nel gruppo placebo che nei trattati. Nel REVIVE I la mortalità a 31 e 90 giorni era rispettivamente 2 e 8% nel gruppo levosimendan, 8 e 10% nel gruppo placebo; nel REVIVE II la mortalità a 90 giorni era del 15.1% nel gruppo levosimendan e dell'11.6% nel gruppo placebo ($p = 0.210$). Una metanalisi *post-hoc*¹³ degli studi REVIVE, RUSLAN e CASINO ha valutato la mortalità a 6 mesi nei pazienti trattati con levosimendan vs placebo, mostrando come il levosimendan, pur determinando favorevoli effetti sui sintomi (Figura 3), non influenzò negativamente la mortalità a distanza rispetto al placebo, a differenza di quanto rilevato con la dobutamina nello studio FIRST¹⁴.

Sulla base culturale dei dati emersi dal LIDO, CASINO e REVIVE fu pianificato lo studio SURVIVE (Levosimendan vs Dobutamine for Patients with Acute Decompensated Heart Failure), dimensionato per de-

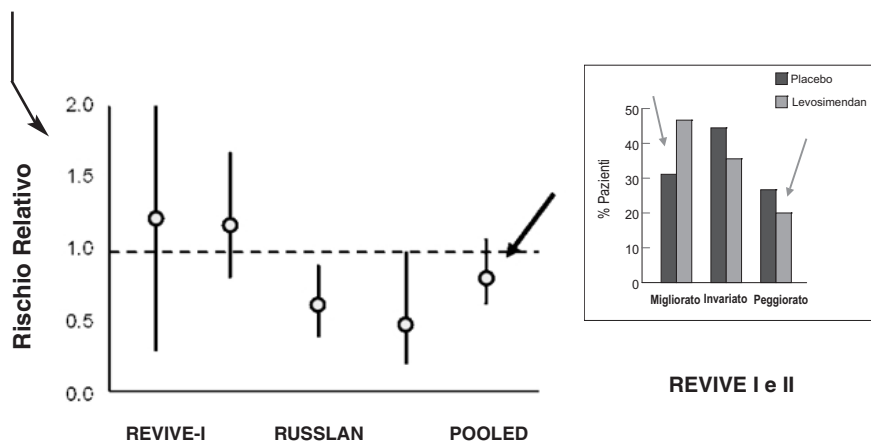


Figura 3. Analisi raggruppata degli studi con levosimendan vs placebo. Il miglioramento clinico, osservato negli studi REVIVE, non si associa ad aumento di mortalità. La mortalità viene valutata come rischio relativo di morte a 6 mesi.

terminare se il trattamento con levosimendan fosse in grado di ridurre la mortalità a 6 mesi rispetto al trattamento con dobutamina in pazienti con insufficienza cardiaca acuta con necessità di supporto inotropo.

Lo studio SURVIVE

Nello studio SURVIVE, condotto in 75 centri internazionali, furono arruolati 1327 pazienti, randomizzati secondo un disegno in doppio cieco, a gruppi paralleli (1:1), a ricevere levosimendan (bolo 12 µg/kg + infusione 0.1-0.2 µg/kg/min) in 24 h o dobutamina (da 5 fino a 40 µg/kg/min) mantenuta per almeno 24 h o secondo necessità clinica¹⁵. Tutti i pazienti avevano una FEVS ≤30% ed avevano necessità di supporto inotropo per insufficiente risposta alla terapia iniziale con diuretici e vasodilatatori; l'88% dei pazienti (1171/1327) aveva una storia pregressa di insufficienza cardiaca. Erano esclusi i pazienti con pressione arteriosa sistolica <85 mmHg, frequenza cardiaca >130 b/min, ostruzione all'efflusso sinistro, storia di torsione di punta, insufficienza renale cronica con creatinina >5 mg/dl. Il protocollo dello studio prevedeva l'eventuale risomministrazione del farmaco in studio, senza considerare violazione del protocollo un eventuale cross-over. L'endpoint primario dello studio era la mortalità a 180 giorni, gli endpoint secondari comprendevano la mortalità a 31 giorni, le variazioni del BNP a 24 h, la durata del periodo "in vita" fuori dall'ospedale, i sintomi e le condizioni generali del paziente a 24 h, la mortalità cardiovascolare nel periodo di studio. Alcune peculiarità del disegno dello studio (somministrazione del levosimendan con bolo + infusione, cross-over tra gruppi) e l'eterogeneità delle strutture coinvolte nell'arruolamento dei pazienti sono segnalate in quanto ritenute dagli stessi autori potenziali fattori determinanti per i risultati osservati.

La mortalità totale a 6 mesi risultò elevata e sostanzialmente simile nei due gruppi di trattamento: 26% nel gruppo levosimendan vs 28% nel gruppo dobutamina (HR 0.91, IC 0.74-1.13, p = 0.40); analogamente la

mortalità totale a 1 mese risultò del 12% nel gruppo levosimendan e del 14% nel gruppo dobutamina, secondo un trend statisticamente non significativo nella riduzione della mortalità relativa nel gruppo levosimendan che era rispettivamente del 27% a 5 giorni, del 14% a 2 settimane, del 13% a 1 mese e del 6.4% a 6 mesi. I livelli plasmatici di BNP si riducevano maggiormente nel gruppo levosimendan rispetto al gruppo dobutamina sia a 24 che a 72 e 120 h (p <0.01; Figura 4). Nessuna variazione significativa fu rilevata per gli altri endpoint secondari prespecificati. L'analisi dei sottogruppi mostrò una significativa riduzione della mortalità a 31 giorni (Figura 5A) per il gruppo levosimendan nel (largo) sottogruppo di pazienti con precedente storia di insufficienza cardiaca (HR 0.73, IC 0.52-1.03, p = 0.05). Inoltre, una analisi *post-hoc* condotta dagli stessi autori mostrava una riduzione precoce della mortalità, statisticamente significativa (HR 0.72, IC 0.44-1.16, p <0.05) a 5 giorni, nel periodo immediatamente successivo alla somministrazione dell'infusione dei farmaci in studio.

Per quanto il SURVIVE non abbia raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una superiorità del levosimendan rispetto alla dobutamina sulla mortalità da ogni causa a distanza di 6 mesi da un'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca acuta, numerosi spunti clinici possono emergere dall'analisi dei dati di questo studio:

- la riduzione dei livelli plasmatici di BNP nei primi 5 giorni dall'ospedalizzazione è maggiore nel gruppo trattato con levosimendan, e ad essa corrisponde una riduzione significativa della mortalità precoce (-28%). Questi due dati estremamente congruenti (Figura 4) costituiscono un segnale "forte" dell'efficacia del levosimendan nell'insufficienza cardiaca acuta, efficacia che ovviamente si perde a distanza dalla fase ospedaliera. In una realtà "variegata" quale quella rappresentata dai pazienti con insufficienza cardiaca acuta è assolutamente irrealistico attendersi benefici sulla sopravvivenza a 180 giorni da una unica infusione attuata nel corso dell'ospedalizzazione indice;
- i pazienti con precedente storia di insufficienza car-

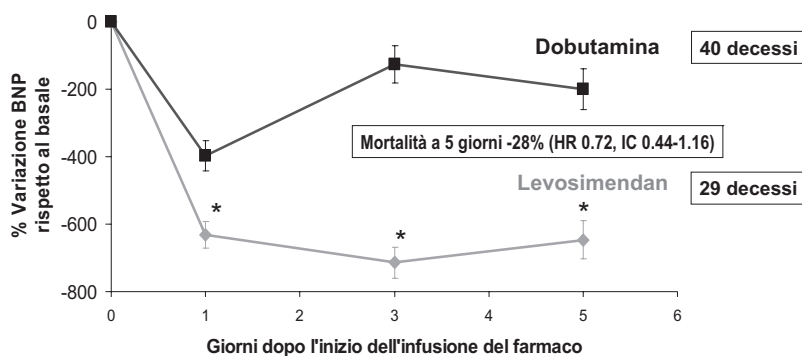


Figura 4. Studio SURVIVE. Variazioni dei livelli di peptide natriuretico cerebrale (BNP) rispetto al basale a 1, 3 e 5 giorni e mortalità a breve termine. I livelli di BNP si riducono nei primi 5 giorni e, congruamente, la mortalità si riduce del 28% nello stesso periodo. HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza. *p <0.0001.

diaca ed instabilizzazione clinica severa, che presentano livelli di BNP iniziali più elevati, sono quelli che maggiormente si giovano della terapia con levosimendan. In questo sottogruppo di pazienti la mortalità a 31 giorni si riduce significativamente, ed una rianalisi a diversi momenti dello studio mostra un trend di riduzione della mortalità osservato nelle fasi precoci, fino a 31 giorni, che tende ad annullarsi a distanza dalla fase acuta (Figura 5), quando i livelli di BNP tendono a ritornare ai livelli iniziali. In altre parole, i pazienti con insufficienza cardiaca nota da disfunzione ventricolare sinistra sistolica, che si ospedalizzano per peggioramento clinico e non mostrano una risposta ai vasodilatatori e ai diuretici, andrebbero trattati con levosimendan per migliorare i sintomi, il loro profilo neuromorale e la loro prognosi a breve termine, anche se questo non si traduce in un vantaggio prognostico a distanza;

• quest'ultima considerazione, associata all'elevata percentuale di riospedalizzazioni osservata nel SURVIVE (circa il 20%), suggerisce un'interessante possibilità terapeutica: l'uso intermittente di levosimendan per infusione, allo scopo di mantenere ottimali parametri emodinamici ed ottimali livelli plasmatici di BNP, attenuare il progressivo peggioramento cardiaco e migliorare gli outcome. Recenti segnalazioni mostrano che l'infusione ripetuta di levosimendan, partendo da un raziona-

le fisiopatologico estremamente "intrigante", porta a favorevoli effetti sulla performance ventricolare sinistra, sui sistemi neuromorali, sulle riospedalizzazioni e forse sulla mortalità^{5,6,14,16}. I dati del SURVIVE suggeriscono che il paziente ideale sia quello con insufficienza cardiaca cronica da disfunzione ventricolare sinistra sistolica (FEVS <30%) con periodiche instabilizzazioni cliniche, con elevati livelli di BNP, trattato in almeno un'occasione con levosimendan e con dimostrazione di riduzione significativa del BNP dopo tale trattamento^{5,6}. Nella nostra esperienza il trattamento con levosimendan ripetuto a "ciclo fisso" (21 giorni) in pazienti con scompenso cardiaco avanzato e instabilizzazioni frequenti (>3 in 6 mesi) è risultato efficace nel migliorare i sintomi e i parametri emodinamici, nel ridurre i livelli plasmatici di BNP, nel ridurre le ospedalizzazioni ed i costi ad esse correlati^{5,6}. I dati emersi dalle prime esperienze sul trattamento con levosimendan in dosi ripetute indicano comunque la necessità di passare dalle esperienze "pilota" a uno studio clinico randomizzato policentrico; resta da stabilire se i livelli di BNP possano essere utilizzati per definire il "ciclo" del trattamento, piuttosto che ricorrere a un ciclo "fisso"^{6,17-19}.

Metanalisi degli studi di comparazione dobutamina-levosimendan

La mortalità a breve termine (31 giorni) ed a lungo termine (180 giorni) nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FEVS <35%) trattati con levosimendan o dobutamina in aggiunta al trattamento "background" può essere analizzata con una metanalisi dei dati del LIDO, del CASINO e del SURVIVE (Tabella 1). L'analisi raggruppata di questi studi¹³ conferma una tendenza alla minore mortalità nei pazienti trattati con levosimendan; la mortalità a 31 giorni risulta significativamente più

Tabella 1. Metanalisi della mortalità a breve termine (31 giorni) ed a lungo termine (180 giorni) nei pazienti trattati con levosimendan vs pazienti trattati con dobutamina.

	Mortalità a 31 giorni		Mortalità a 180 giorni	
	HR	IC	HR	IC
LIDO	0.41	0.15-1.07	0.58	0.30-1.10
CASINO	0.43	0.13-1.27	0.26	0.12-0.55
SURVIVE	0.81	0.51-1.26	0.91	0.71-1.17
Pooled (Fixed)	0.66	0.45-0.96	0.75	0.60-0.92
Pooled (Random)	0.62	0.38-0.99	0.55	0.27-1.11

La mortalità a breve termine è significativamente ridotta nei pazienti trattati con levosimendan rispetto a quelli trattati con dobutamina. La mortalità a lungo termine mostra comunque un trend favorevole per il levosimendan. HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza. Da Cleland et al.¹³, modificata.

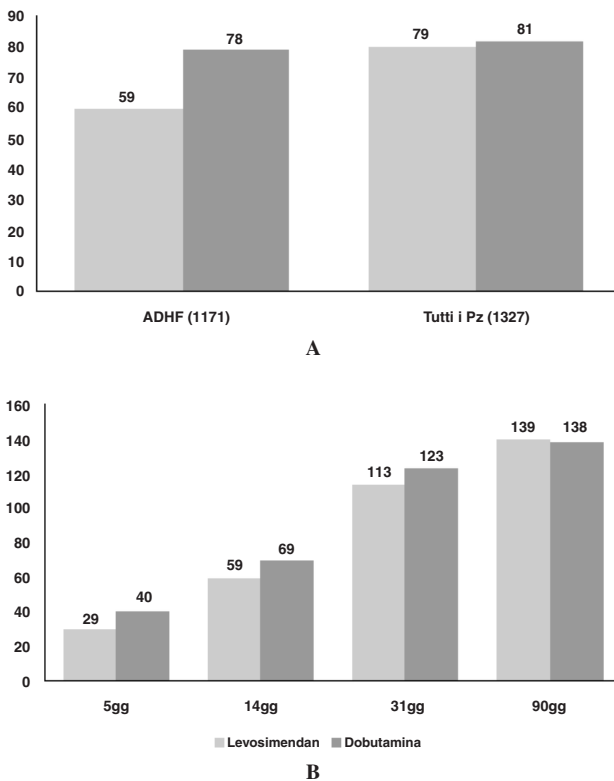


Figura 5. A: mortalità a 31 giorni nei pazienti con storia pregressa di scompenso cardiaco (ADHF) comparata con quella dell'intera casistica (Tutti i Pz) dello studio SURVIVE. La mortalità a 31 giorni è significativamente ridotta nei pazienti con ADHF (hazard ratio 0.73, intervallo di confidenza 0.52-1.03, p <0.05). **B:** mortalità a 5, 14, 31 e 90 giorni nei pazienti con ADHF dello studio SURVIVE. Il beneficio del levosimendan sulla mortalità è evidente fino a 31 giorni.

bassa nel gruppo levosimendan (HR 0.62, IC 0.35-0.99) e la mortalità rimane tendenzialmente inferiore a 180 giorni (HR 0.55, IC 0.27-1.11). Ovviamente i risultati della metanalisi sono condizionati dalla maggiore consistenza numerica dei pazienti del SURVIVE; inoltre, l'eterogeneità elevata dei dati è anche condizionata dalle differenze di mortalità nei vari studi, attribuibili in particolare alla elevata mortalità dei pazienti randomizzati nel SURVIVE, in cui si verificava il decesso di oltre un paziente ogni 4 inclusi a 6 mesi dall'inclusione. È possibile che all'eterogeneità dei risultati partecipino anche l'eterogeneità dei centri coinvolti nello studio: infatti, nel LIDO e nel CASINO, in cui sono stati osservati i maggiori benefici di mortalità per il levosimendan nei confronti della dobutamina, veniva utilizzato un monitoraggio emodinamico, mentre nei pazienti inclusi nel SURVIVE il monitoraggio era solo clinico.

Il dato clinico di maggior rilievo rimane comunque il vantaggio dimostrato dalla terapia con levosimendan sulla mortalità a breve termine. Il fatto che tale vantaggio iniziale non si mantenga a distanza, diversamente da quanto si verifica per esempio con la trombolisi nei pazienti con infarto miocardico acuto, va semplicemente spiegato con le peculiarità fisiopatologiche dei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e severa disfunzione ventricolare sinistra, il cui decorso è sicuramente meno lineare e meno influenzabile nel lungo periodo da un singolo trattamento, che nel caso specifico è un inotropo, per quanto inizialmente efficace.

Sicurezza dell'impiego clinico del levosimendan: i dati dei trial

La cefalea e l'ipotensione, in considerazione dell'effetto vasodilatatore, sono le più frequenti reazioni avverse, riportate in tutti gli studi clinici controllati^{9-12,15}. L'incidenza di ipotensione clinicamente significativa è riportata nel 15.5% dei casi nello studio SURVIVE e raggiunge il 50% nel REVIVE II. Questa variabilità e il diverso farmaco di confronto (dobutamina nel SURVIVE, placebo nel REVIVE II) fanno ipotizzare che le interazioni con gli altri farmaci somministrati nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta possano avere un ruolo di rilievo, così come nella genesi dell'ipokaliemia, osservata più frequentemente nei trattati con levosimendan nel LIDO e nel SURVIVE. L'ipotensione nei pazienti trattati con levosimendan è inoltre dose-dipendente e decisamente più frequente nella modalità di uso bolo + infusione^{7,8,12,15}.

Rispetto al placebo, il levosimendan nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta (REVIVE II) aumenta l'incidenza di alcune aritmie: fibrillazione atriale, extrasistolia e tachicardia ventricolare¹². Rispetto alla dobutamina (LIDO, SURVIVE) solo la fibrillazione atriale appare strettamente correlata alla somministrazione di levosimendan^{9,15}. L'impiego del bolo sembrerebbe essere correlato alla maggiore frequenza di fibrillazio-

ne atriale, così come ad altri effetti sfavorevoli "maggiore"¹⁵.

Gli effetti del levosimendan sull'intervallo PQ, sulla durata del QRS e sul QT sono risultati molto modesti negli studi preclinici, e a parte un modesto allungamento del QTc non sono stati osservati negli studi clinici controllati incrementi significativi di bradiaritmie, blocco atrioventricolare, aritmie ventricolari correlate^{7-10,12,15}.

Conclusioni

Allo stato attuale, il levosimendan è sicuramente tra gli inotropi il farmaco il cui uso è supportato dal maggior numero di dati provenienti da studi clinici controllati.

Le consistenti evidenze raccolte indicano che il levosimendan migliora i parametri emodinamici, riduce i sintomi e riduce i livelli plasmatici di BNP senza aumentare la mortalità rispetto alla terapia standard. Rispetto alla dobutamina il levosimendan è più efficace a breve termine nel migliorare i parametri emodinamici e riduce maggiormente i livelli plasmatici di BNP, con conseguente vantaggio sulla mortalità a breve termine. Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta, disfunzione ventricolare sinistra severa e precedente storia di scompenso cardiaco la mortalità a 5 giorni viene ridotta del 28% e la mortalità a 31 giorni viene ridotta del 27% rispetto ai pazienti trattati con dobutamina. Esauriti i maggiori benefici emodinamici e bioumorali dimostrabili a ridosso della fase acuta, la mortalità a distanza di 6 mesi dall'ospedalizzazione indice non viene significativamente influenzata dal levosimendan, che potrebbe essere utilizzato per infusione intermittente – guidata dai livelli di BNP – allo scopo di mantenere nel tempo i favorevoli effetti emodinamici, bioumorali e probabilmente per influenzare favorevolmente la prognosi a lungo termine.

Poiché gli obiettivi clinici fondamentali da perseguire nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e storia precedente di insufficienza cardiaca sono il rapido miglioramento dei parametri emodinamici, dei sintomi e la riduzione dei livelli plasmatici di BNP associata a riduzione della mortalità precoce, i dati raccolti negli studi clinici LIDO, CASINO, REVIVE e SURVIVE possono costituire un supporto scientifico all'impiego preferenziale del levosimendan, almeno nei centri con unità scompenso, in grado di attuare un monitoraggio emodinamico durante l'infusione del farmaco e/o rilevare e controllare tempestivamente l'ipotensione e l'ipovolemia determinate oltre che dall'attività di vasodilatazione da possibili interazioni sfavorevoli con altri farmaci, nitrati e diuretici in particolare.

L'uso del bolo è correlato ad una maggiore frequenza di ipotensione, fibrillazione atriale e altri effetti sfavorevoli e andrebbe evitato, almeno nelle condizioni di impiego standard e nei centri con minore esperienza nell'impiego del farmaco.

Riassunto

Il levosimendan si differenzia dagli altri inotropi per le peculiari caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche, per il meccanismo d'azione e per la maggiore disponibilità di studi clinici controllati che ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti con insufficienza cardiaca acuta. I risultati dei trial disponibili dimostrano che il levosimendan è efficace nel migliorare i parametri emodinamici ed i sintomi, riduce la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco acuto associato ad infarto miocardico, ed il suo uso in pazienti con insufficienza cardiaca acuta è associato ad una migliore sopravvivenza a breve e medio termine rispetto alla dobutamina. Inoltre, rispetto alla dobutamina, il levosimendan determina una più favorevole e più duratura modulazione dei sistemi neuroumorali, in particolare del peptide natriuretico cerebrale. I risultati ottenuti nei trial più importanti (LIDO, CASINO, REVIVE I e II, SURVIVE) suggeriscono che gli effetti più favorevoli possono essere osservati sulla mortalità a 5 e 31 giorni nei pazienti con precedenti manifestazioni di scompenso, bassa frazione di eiezione ed instabilizzazione clinica; in questi pazienti il levosimendan potrebbe essere utilizzato per somministrazioni ripetute per mantenere i benefici emodinamici nel tempo e ridurre le ospedalizzazioni, riducendo i costi ad esse correlati e migliorando la qualità della vita dei pazienti trattati.

Parole chiave: Inotropi; Levosimendan; Scompenso cardiaco acuto.

Bibliografia

- 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.
- Gheorghiadu M, Zannad F, Sopko G, et al, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-68.
- Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-40.
- Lehtonen LA, Anttila S, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 187-203.
- Perna GP. Scompenso cardiaco acuto. È possibile prevenire le riacutizzazioni? In: Atti del 41° Congresso Internazionale del Dipartimento Cardiologico De Gasperis. *Cardiologia* 2007. Milano, 2007: 490-3.
- Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556-69.
- Parissis JT, Karavidas A, Bistola V, et al. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2008; 197: 278-82.
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al, for the RUSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized placebo-controlled, double-blind study (RUSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
- Follath F, Cleland JG, Just H, et al, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO) [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl A): 206A-207A.
- Garratt C, Packer M, Colucci W, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. *Crit Care* 2004; 8 (Suppl 1): P89.
- Packer M. REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure [abstract]. *Circulation* 2005; 112: 3363.
- Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.
- Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006; 92: 1768-72.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al, for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
- Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 556-9.
- Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-41.
- Giannakoulas G, Giannoglou G, Vassilikos V, et al. Clinical significance of acute neurohormonal response after levosimendan treatment. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1123-4.
- Butler J, Giamouzis G, Giannakoulas G. A struggle to SURVIVE: to abandon or not to abandon levosimendan? *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 401-2.