

BRING-UP 2: presentazione dello studio

Gianna Fabbri, Aldo P. Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze

Key words:

Beta-blockers;
Clinical practice;
Heart failure;
Medical therapy.

The BRING-UP 2 (ANMCO) is an observational study which evaluates the applicability, safety and efficacy profiles of beta-blockers in elderly patients and in those with severe heart failure. In this last category the recommendations for beta-blockers should be expanded, but in routine conditions of care the administration of these drugs still needs careful guide and observation.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1043-1046)

Ricevuto il 25 maggio
2000; accettato il
20 giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Aldo P. Maggioni

Centro Studi ANMCO

Via La Marmora, 34

50121 Firenze

E-mail:

centro_studi@anmco.it

Il razionale dello studio

Lo scompenso cardiaco cronico sta assumendo una dimensione epidemiologica sempre più rilevante ed è, attualmente, il disordine cardiovascolare a maggior prevalenza, con un'incidenza che è prevista in ulteriore crescita nei prossimi anni. Il peso economico di tale patologia è indubbiamente molto rilevante e ciò rende sempre più urgente la necessità di trovare nuove strategie terapeutiche. Alcuni studi clinici controllati¹⁻⁴ hanno dimostrato che il trattamento con betabloccanti, in pazienti con insufficienza cardiaca, è efficace nel ridurre sia la mortalità che il numero dei ricoveri ospedalieri e sulla base di questi risultati l'uso di betabloccanti nei pazienti scompensati è stato approvato in molti paesi del mondo, in qualche caso con l'esclusione dal trattamento dei pazienti in classe funzionale avanzata (NYHA IV). Lo studio COPERNICUS, che aveva l'obiettivo di valutare il profilo di beneficio/rischio dei betabloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco grave, è stato recentemente interrotto per un'evidenza di beneficio nei pazienti trattati con carvedilolo. Anche se non ancora pubblicati, è presumibile che questi dati modificheranno le attuali raccomandazioni al trattamento, estendendo l'indicazione all'uso dei betabloccanti ai pazienti con scompenso più gravi. In effetti, nelle popolazioni studiate nei trial clinici, alcuni sottogruppi di pazienti risultano scarsamente rappresentati: oltre ai pazienti in IV classe funzionale NYHA sono, in realtà, poco studiati i pazienti anziani, quelli con funzione sistolica conservata (frazione di eiezione $\geq 40\%$) ed i pazienti diabetici.

Questi pazienti, così poco rappresentati nei trial, sono invece una componente rilevante nel mondo reale della pratica clinica. Un esempio su tutti: la popolazione dei pazienti anziani. Nel primo studio che ha dimostrato, in termini di mortalità, l'efficacia dei betabloccanti nei pazienti con scompenso, l'US Carvedilol Program, l'età media dei pazienti era di 58 anni. Nella pratica clinica l'età media dei pazienti seguiti dai cardiologi è invece di circa 64 anni, ed ancora più alta (> 70 anni) è l'età media dei pazienti seguiti dagli internisti o dai medici di medicina generale.

Da qualche anno, in Italia, sono state iniziate esperienze di studi osservazionali e di *outcome* al fine di trasferire quelle che sono le conoscenze ricavate dagli studi randomizzati alla pratica clinica quotidiana. Il più rilevante in questo senso, è stato uno studio osservazionale di implementazione della terapia con betabloccanti nello scompenso⁵; tale studio (BRING-UP) è stato ritenuto il modo più efficace e rapido per introdurre questo tipo di terapia in una situazione clinica, nella quale era addirittura controindicata. In questo studio il 25% dei pazienti arruolati durante il periodo gennaio-febbraio 1998 è risultato già in trattamento con betabloccanti mentre il 27% ha iniziato tale terapia al momento della visita di ingresso nello studio. Alla conclusione della fase di follow-up ad 1 anno, il 50% dei pazienti era in trattamento con betabloccanti. Questo risultato può considerarsi straordinario tenendo conto che solo pochi anni prima, nel 1995, la percentuale di pazienti dello stesso tipo, seguiti dagli stessi cardiologi, non era superiore al 7%. Secondo tali dati, quindi, in una buona per-

centuale di pazienti con scompenso cardiaco viene prescritta una terapia betabloccante, tuttavia rimangono poche le informazioni disponibili per i sottogruppi di pazienti citati precedentemente (in particolare anziani e pazienti con scompenso cardiaco severo) soprattutto per quanto riguarda l'applicabilità, l'efficacia ed il profilo di sicurezza di questi farmaci.

Per questo motivo è stata decisa la pianificazione dello studio BRING-UP 2, i cui principali obiettivi sono quelli di valutare l'applicabilità, il profilo di sicurezza e l'*outcome* in termini di mortalità ed ospedalizzazioni del trattamento con betabloccanti in pazienti con scompenso cardiaco anziani e/o con scompenso cardiaco severo. Altri obiettivi saranno quelli di valutare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della popolazione in studio e verrà determinato l'assorbimento di risorse legato alla gestione di questi pazienti che risultano ad alto rischio di morte ed ospedalizzazioni.

Il disegno e la popolazione dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale, multicentrico e prevede tre fasi:

- implementazione del protocollo per i centri partecipanti, con diffusione/condivisione delle linee guida sull'uso dei betabloccanti nello scompenso cardiaco;
- raccolta dei dati basali;
- follow-up.

Saranno inclusi nello studio due gruppi di pazienti:

- Gruppo 1: tutti i pazienti con scompenso cardiaco di diversa gravità, di età > 70 anni. I pazienti anziani con una frazione di eiezione > 40% dovranno avere una storia di ospedalizzazione per scompenso nell'anno precedente;
- Gruppo 2: pazienti di ogni età con sintomi di scompenso a riposo o da esercizio minimo con frazione di eiezione < 25%.

Saranno esclusi i pazienti già arruolati in altri trial clinici randomizzati. Saranno inoltre esclusi dallo studio i pazienti con asma bronchiale, malattia respiratoria cronica ostruttiva in terapia con broncodilatatori, broncopneumopatia cronica ostruttiva di II-III grado, con FEV₁ < 50%, disordini vasospastici periferici, arteriopatia periferica con dolore a riposo od ulcere non cicatrizzanti, blocco atrioventricolare di I grado (PR > 0.28 s), blocco atrioventricolare di II grado, IV classe funzionale NYHA, frequenza cardiaca < 50 b/min e pressione arteriosa sistolica ≤ 85 mmHg.

I pazienti che presentano le seguenti patologie concomitanti possono essere inseriti nello studio secondo il giudizio del cardiologo e seguiti con una speciale attenzione:

- pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (con attenzione particolare alla presenza di segni di disfunzione del sistema nervoso autonomo) sotto monitoraggio clinico;

- broncopneumopatia cronica ostruttiva in fase stabile (FEV₁ > 50% con due misurazioni di FEV₁ in 130 giorni) sotto monitoraggio clinico;
- malattia ostruttiva delle vie aeree con evidenza di reversibilità all'inalazione di salbutamolo (aumento del 20% del FEV₁ rispetto al valore basale o aumento di 200 ml quando l'aumento del FEV₁ è compreso tra il 12 ed il 20%) sotto monitoraggio clinico.

Le strategie terapeutiche valutate

Per tutti i pazienti del Gruppo 1 e 2. In tutti i centri partecipanti ogni paziente che presenti i criteri di inclusione e non presenti alcun criterio di esclusione dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento con carvedilolo. La terapia con carvedilolo deve essere iniziata dopo almeno 2 settimane di stabilità sia dal punto di vista clinico che emodinamico. Il dosaggio iniziale previsto è di 3.125/6.25 mg per 2 volte al giorno con aumenti progressivi settimanali fino a raggiungere i 50 mg per 2 volte al giorno. Il dosaggio massimo dovrebbe essere raggiunto nell'arco di 6-7 settimane. Il graduale aumento del dosaggio non dovrebbe essere effettuato (o posticipato, a giudizio del cardiologo) qualora la pressione arteriosa sistolica sia ≤ 85 mmHg o la frequenza cardiaca sia < 50 b/min o il paziente lamenti un'ipotensione arteriosa sintomatica.

In tutti questi casi i pazienti dovrebbero mantenere il dosaggio precedente; nei pazienti in trattamento con 12.5 mg/die di farmaco, in presenza di tali segni o sintomi il trattamento dovrebbe essere sospeso.

Una volta iniziata la terapia con carvedilolo, peggioramenti lievi dello scompenso dovrebbero essere trattati con aggiustamenti del dosaggio del diuretico senza interruzione del betabloccante.

L'ipotensione dovrebbe essere trattata con la riduzione del dosaggio di diuretico e/o dell'ACE-inibitore (in ogni caso, comunque, non si dovrebbe scendere al di sotto di 10 mg/die per l'enalapril o 75 mg/die per il captopril). Nel caso in cui il paziente sia in trattamento anche con calcioantagonisti e/o nitrati si raccomanda di interrompere questi farmaci prima di effettuare una riduzione di dosaggio del betabloccante o di interrompere lo stesso.

Per i soli pazienti del Gruppo 2. I pazienti con scompenso cardiaco grave dovrebbero essere monitorati per almeno 2 ore dopo la prima somministrazione di betabloccante e dopo ogni incremento della dose. Andrebbe inoltre valutata, nei casi più gravi, l'opportunità di iniziare il trattamento in regime di ricovero ospedaliero.

Obiettivi dello studio e considerazioni statistiche

L'obiettivo principale dello studio è valutare il profilo di sicurezza del carvedilolo nelle categorie di pa-

zienti citate e poco studiate nei trial clinici randomizzati. Nello specifico si valuterà il numero di pazienti con scompenso cardiaco di età > 70 anni e/o con scompenso cardiaco grave, che hanno iniziato il trattamento con carvedilolo e che sono ancora in trattamento dopo 3 mesi dalla valutazione iniziale ed il numero delle interruzioni della terapia con carvedilolo e le motivazioni ad esse correlate.

Gli obiettivi secondari sono costituiti dal:

- numero di morti e di ricoveri ospedalieri fra i pazienti trattati e quelli non trattati con carvedilolo;
- numero totale di ricoveri con relative motivazioni;
- valutazione della qualità di vita tramite il questionario Minnesota Living with Heart Failure;
- valutazione multidimensionale (stato sociale, autosufficienza, stato cognitivo, consapevolezza, indice di comorbidità) nei pazienti anziani (> 70 anni);
- valutazione della frazione di eiezione misurata all'ingresso nello studio ed a 12 mesi o al momento dell'interruzione del trattamento, solo nei pazienti anziani con frazione di eiezione > 40%.

Lo studio prevede la partecipazione di circa 100 centri che nell'arco di 3 mesi dovrebbero valutare circa 2000 pazienti, 1500 anziani e 500 con scompenso cardiaco grave. Il 20% di questi pazienti dovrebbe essere già in terapia con betabloccanti ed un altro 30% dovrebbe iniziare il trattamento con carvedilolo. Per avere una buona possibilità di valutare il profilo di sicurezza del farmaco dovranno essere trattati e valutati al follow-up ad 1 anno circa 600 pazienti. Proprio per la necessità di effettuare le analisi su tale numero di pazienti lo studio chiuderà la fase di arruolamento solo al momento in cui almeno 600 pazienti saranno stati avviati alla terapia con carvedilolo. I nuovi ricoveri (e le motivazioni correlate) saranno paragonati con quelli avvenuti negli stessi pazienti nell'anno precedente lo studio. Inoltre, il numero di ricoveri e/o di decessi nei pazienti che hanno iniziato la terapia con carvedilolo saranno confrontati con quelli dei pazienti che non hanno iniziato il trattamento betabloccante. Lo studio non prevede l'assegnazione del trattamento tramite randomizzazione e sarà quindi effettuata un'analisi multivariata con l'inclusione delle principali variabili cliniche allo scopo di ottenere un confronto più affidabile tra le due popolazioni di pazienti.

Raccolta dei dati

Lo studio non richiede l'esecuzione di alcun esame strumentale specifico, ad eccezione di una misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro effettuata all'inizio ed alla scadenza del follow-up a 12 mesi nei soli pazienti anziani e con funzione ventricolare sinistra conservata (frazione di eiezione > 40%). La raccolta dei dati basali sarà effettuata attraverso apposite schede e con le stesse modalità per tutti i pazienti

mentre per quanto riguarda la fase di follow-up le modalità saranno diverse a seconda del trattamento del paziente:

- per i pazienti già in terapia con betabloccanti, al momento della visita iniziale, lo studio non prevede visite specifiche di follow-up: per tali pazienti saranno raccolte solo le caratteristiche di base;
- per i pazienti che iniziano la terapia con carvedilolo sono, invece, previste visite ad 1, 3, 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento;
- i pazienti che, invece, non avranno iniziato il trattamento con carvedilolo, dovranno essere rivalutati dopo 6 e 12 mesi dall'inizio dello studio.

Conclusioni

I trial clinici randomizzati sono lo strumento ideale per valutare il profilo di beneficio/rischio di nuovi farmaci o strategie terapeutiche.

Inevitabilmente però, la definizione di criteri di inclusione ed esclusione finisce per selezionare la popolazione dello studio così da renderla differente da quella della pratica clinica reale. Queste differenze sono tanto più ampie quanto più si cerca di individuare il paziente ideale per evidenziare l'effetto favorevole della strategia o del farmaco testato.

Solo con studi osservazionali di *outcome* è invece possibile valutare l'impatto che i trattamenti dimostratisi efficaci nei trial clinici randomizzati hanno sulle popolazioni del mondo reale che in genere presentano età più avanzata e maggiori comorbidità associate. Questi studi servono anche ad evidenziare se nelle mani di ogni medico, e non solo di coloro che partecipano a progetti di ricerca, la strategia adottata produce gli stessi risultati osservati nei trial. Questo è particolarmente vero per le strategie terapeutiche invasive.

Lo studio BRING-UP 2, come il BRING-UP 1, è stato pensato ed organizzato in questa ottica, come uno strumento complementare agli studi clinici randomizzati, utile nel delicato passaggio dei messaggi della ricerca alla pratica clinica.

Riassunto

Viene descritto lo studio osservazionale BRING-UP 2 condotto dall'ANMCO, i cui principali obiettivi sono quelli di valutare l'applicabilità, il profilo di sicurezza e l'*outcome* in termini di mortalità ed ospedalizzazioni del trattamento con betabloccanti in pazienti con scompenso cardiaco anziani e/o con scompenso cardiaco severo.

Parole chiave: Betabloccanti; Pratica clinica; Scompenso cardiaco; Terapia medica.

Bibliografia

1. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
2. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
4. Califf RM, O'Connor CM. The evidence is in, now the work begins. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
5. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta blockers in heart failure. (editorial) *Heart* 1999; 81: 453-4.