

## La terapia di resincronizzazione cardiaca modifica il profilo citochinico solo nei pazienti non trattati con $\beta$ -bloccanti

Andrea Colella, Cristina Tosti Guerra, Nicola Musilli, Paolo Pieragnoli, Marzia Giaccardi\*, Maria Cristina Porciani, Antonio Michelucci, Gian Franco Gensini, Luigi Padeletti

Dipartimento del cuore e dei vasi - Università degli studi di Firenze

\* Dipartimento di Medicina Cardiovascolare - Fondazione Don Gnocchi - IRCCS - Firenze

### Abstract

**Background** - Cardiac resynchronization therapy (CRT) is targeted at patients on III-IV functional class with a wide QRS on optimal medical therapy, however a minority of patients with HF are receiving  $\beta$ -blockers.

**Aims** - To investigate the effects of CRT on different indices of inflammation (tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] and his soluble receptors [sTNFR1, sTNFR2]), apoptosis (insuline-like growth factor-1 [IGF-1]) and fibrosis (matrix metalloproteinase-9 [MMP-9]) during a 12 months follow-up period in patients treated with  $\beta$ -blockers (Group A) and 13 age-matched patients not treated with  $\beta$ -blockers (Group B).

**Results** - At baseline TNF- $\alpha$  blood levels were significantly lower in Group A than in Group B ( $12.1 \pm 6.1$  vs  $21.6 \pm 13$  pg/ml,  $p < 0.01$ ). IGF-1 blood levels were significantly higher in Group A than in Group B ( $145.6 \pm 35.8$  vs  $107.1 \pm 38.6$ ,  $p < 0.05$ ). After CRT in Group B TNF- $\alpha$  significantly decreased ( $21.6 \pm 13.0$  pg/ml to  $12.2 \pm 9.7$  pg/ml,  $p < 0.009$ ), and IGF-1 significantly increased ( $107.1 \pm 38.6$  ng/ml to  $141.0 \pm 69.2$  ng/ml,  $p < 0.04$ ).

**Conclusions** - In HF patients not treated with  $\beta$ -blockers the reverse remodeling induced by CRT modifies the dysregulated cytokine profile in a similar way to that induced by  $\beta$ -blockers. On the other hand no additional benefit by CRT in the neurohormonal profile has been observed in  $\beta$ -blocked patients.

### Riassunto

**Introduzione** - La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è indicata per i pazienti con scompenso cardiaco (SC), classe funzionale III-IV e QRS largo in terapia medica ottimale, anche se per vari motivi la compliance ai  $\beta$ -bloccanti è bassa. Lo scopo di questo studio è di indagare gli effetti della CRT, sui differenti indici infiammatori, come il "Tumor necrosis factors- $\alpha$ " (TNF- $\alpha$ ) e suoi recettori solubili (sTNFR1, sTNFR2), su gli indici dell'apoptosi come l'isuline-like growth factor-1 (IGF-1) e della fibrosi, come le metalloproteinasi (MMP-9) nei pazienti con SC trattati (gruppo A) o no, per effetti collaterali della terapia, con  $\beta$ -bloccanti (gruppo B).

**Risultati** - All'analisi basale i livelli di TNF- $\alpha$  erano significativamente più bassi nel gruppo A rispetto al gruppo B ( $12.1 \pm 6.1$  vs  $21.6 \pm 13$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) mentre quelli di IGF-1 erano significativamente più alti nel gruppo A rispetto al gruppo B ( $145.6 \pm 35.8$  vs  $107.1 \pm 38.6$ ,  $p < 0.05$ ). Dopo la CRT nel gruppo B i livelli di TNF- $\alpha$  sono significativamente diminuiti ( $21.6 \pm 13.0$  pg/ml vs  $12.2 \pm 9.7$  pg/ml,  $p < 0.009$ ), mentre quelli di IGF-1 aumentano in modo significativo ( $107.1 \pm 38.6$  ng/ml vs  $141.0 \pm 69.2$  ng/ml,  $p < 0.04$ ).

**Conclusioni** - Lo studio dimostra per la prima volta la risposta alla CRT dei markers della funzione ventricolare e del rimodellamento in due gruppi di pazienti con SC che differivano per il trattamento con  $\beta$ -bloccanti. Nei pazienti non trattati con  $\beta$ -bloccanti il reverse remodeling determinato dalla CRT determina una variazione del profilo delle citochine nello stesso modo della terapia con  $\beta$ -bloccanti.

### Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica in cui si realizza una profonda alterazione dei meccanismi neuroormonali e infiammatori con una aumentata attività dei sistemi endoteliali, dei sistemi di crescita tessutale e delle citochine. L'attivazione cronica di questi sistemi comporta un rimodellamento del miocardio e un progressivo deterioramento della funzione ventricolare<sup>1,2</sup>.

Le più aggiornate linee guida sullo SC indicano come i  $\beta$ -bloccanti siano da considerarsi una terapia fondamentale nel trattamento dello SC cronico<sup>3,4</sup> in quanto riescono a rallentare il rimodellamento, riducendo sia l'ospedalizzazione per il peggioramento del quadro clinico che il rischio di mortalità e morbilità<sup>5,9</sup>. Purtroppo nella pratica clinica di tutti i giorni questo fondamentale presidio è

somministrato solo nel 20% dei pazienti<sup>10,11</sup>. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è stata proposta come un trattamento da riservarsi a quei pazienti con SC sintomatici, con un ritardo di conduzione intraventricolare e in terapia medica ottimale.

La CRT è in grado di far regredire le alterazioni meccaniche che si associano ai gravi ritardi di conduzione, riducendo i sintomi, migliorando le capacità funzionali e la qualità della vita (QoL) dei pazienti<sup>12,14</sup>.

Lo scopo di questo studio è di indagare gli effetti della CRT, sui differenti indici infiammatori, come il "Tumor necrosis factors- $\alpha$ " (TNF- $\alpha$ ) e suoi recettori solubili (sTNFR1, sTNFR2), su gli indici dell'apoptosi come l'isuline-like growth factor-1 (IGF-1) e della fibrosi, come le metalloproteinasi (MMP-9) nei pazienti con SC trattati o no con  $\beta$ -bloccanti.



## Pazienti e Metodi

15 pazienti trattati con  $\beta$ -bloccanti (gruppo A) e 15 pazienti non trattati (gruppo B) per effetti collaterali della terapia, sono stati arruolati nello studio. I criteri di arruolamento prevedevano che i pazienti fossero sottoposti alla CRT solo se: 1) avessero da più di 6 mesi uno SC cronico e severo (classe III e IV della NYHA); 2) una funzione ventricolare sinistra determinata ecograficamente inferiore al 35%; 3) sintomatologia nonostante una terapia farmacologica ottimale; 4) durata del QRS > di 150 ms 5) ritmo sinusale prima dell'impianto.

I pazienti prima dell'impianto erano sottoposti ad un controllo basale che comprendeva: classificazione NYHA, durata del QRS, test dei 6 minuti, valutazione della Qualità della vita (QoL) (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), analisi del sangue, Ecocardiogramma. In tutti i pazienti l'elettrodo ventricolare sinistro era posizionato in una vena laterale o postero-laterale. I pazienti erano seguiti per 12 mesi e rivalutati con gli stessi criteri dell'analisi basale. L'IGF-1, il TNF- $\alpha$  e i suoi recettori sTNFR1 e sTNFR2, le MMP-9 e la noradrenalina sono stati rispettivamente determinati secondo metodi radioimmunologici (RIA) o immunoenzimatici (ELISA) seguendo i protocolli indicati dalle aziende produttrici dei rispettivi kit di dosaggio. Un esame ecocardiografico è stato eseguito al controllo basale prima dell'impianto del dispositivo e dopo 1 anno di CRT.

Prima della dimissione l'ottimizzazione del ritardo AV è stato eseguito seguendo il protocollo di Ritter<sup>15</sup>. I parametri raccolti sono indicati nella Tab. 1.

## Risultati

Lo studio è stato portato a termine da 13 pazienti del gruppo A e da 13 pazienti del gruppo B. Gli altri 4 pazienti sono usciti dal protocollo, 2 perché hanno ritirato la loro disponibilità e seguire lo studio e 2 perché non è stato possibile rintracciarli per il follow-up a 12 mesi. Non sono state registrate complicazioni dovute alla procedura di impianto e non sono stati documentati malfunzionamenti dei dispositivi o dislocazioni degli elettrodi. I due gruppi di pazienti erano bilanciati e sovrapponibili per quanto riguarda il sesso, l'età, le cause di SC e la terapia farmacologica a esclusione dei  $\beta$ -bloccanti (Carvedilolo) che erano somministrati ad un dosaggio di 25 mg due volte al giorno solo ai pazienti del gruppo A (Tab. 2).

Nel Gruppo A la classe funzionale NYHA che all'analisi di base era 3.0 è divenuta 2.2 $\pm$ 0.4 ad 1 anno di follow-up (p<0.002). Il QoL è aumentato da 36.6 $\pm$ 12.8 a 17.9 $\pm$ 18.1 (p<0.01) e il test dei 6 minuti che all'analisi prima dell'impianto era di 296.2 $\pm$ 66.4 m è aumentato significativamente dopo 12 mesi (378.8 $\pm$ 59.7 m, p<0.0001) (Tabella. 3). Nel Gruppo B la classe funzionale NYHA che all'analisi di base era 3.2 $\pm$ 0.4 è divenuta 2.5 $\pm$ 0.5 ad 1 anno di follow-up (p<0.002). Il QoL è aumentato da 44.1 $\pm$ 20.0 a 22.0 $\pm$ 16.2 (p<0.002) e il test dei 6 minuti che all'analisi prima dell'impianto era di 239.2 $\pm$ 109.6 m è aumentato significativamente dopo 12 mesi (326.2 $\pm$ 92.6 m,

p<0.007) (Tab. 3). L'MPI è aumentato in modo significativo sia nel gruppo A (da 0.78  $\pm$ 0.23 a 0.60 $\pm$ 0.19, p<0.03) che nel gruppo B (da 1.03 $\pm$ 0.27 a 0.60 $\pm$ 0.25, p<0.0001);

Parametri	Abbreviazione
Volume del VS a fine diastole	LVEDV (16-17)
Volume del VS a fine sistole	LVESV (16-17)
Frazione d'eiezione del VS	LVEF= (LVEDV-LVESV)/LVEDVx100
Diametro del VS a fine diastole	LVEDD
Diametro del VS a fine sistole	LVESD
Indice di performance miocardia	MPI (18)
Ritardo meccanico interventricolare	IVMD

Tab. 1 - Parametri ecocardiografici valutati.

	Gruppo A (n=13)	Gruppo B (n=13)
Età (anni)	72,3 $\pm$ 2,8	76,1 $\pm$ 5,1
Sesso (M/F)	10(77%)/3(23%)	12(92,3%)/1(7,7%)
NYHA III/IV	13(100%)/0	10(77%)/3(23%)
<b>Eziologia</b>		
Ischemica/Non ischemica	8(61,5%)/5(38,5%)	7(53,8%)/6(46,2%)
<b>Terapia (%)</b>		
$\beta$ -Bloccanti	100	0
ACE-inibitori o bloccanti AT-II	100	100
Diuretici	100	100
Digitale	53,8	52
Nitrati	50	53,8
Ca <sup>2+</sup> antagonisti	7,7	5
Amiodarone	7,7	8

Tab. 2 - Caratteristiche dei pazienti.

anche il LVFT/RR % è aumentato in modo significativo sia nel gruppo A (da 41.8 $\pm$  5.2 % a 49.9 $\pm$ 12.0 %, p<0.05) che nel gruppo B (da 37.9 $\pm$ 10.0 % a 47.9 $\pm$ 6.7 %, p<0.05). L'IVMD è diminuito in modo significativo sia nel gruppo A (da 40 $\pm$ 23 msec a 18 $\pm$ 12 msec, p<0.009) che nel gruppo B (da 47 $\pm$ 19 msec a 20 $\pm$ 13 msec, p<0.0001). Nessuna differenza significativa è stata osservata dopo 1

anno di follow-up nei due gruppi per tutti i parametri ecocardiografici ad eccezione dell'MPI allo studio basale che era significativamente più elevato nel gruppo B (p<0.03) (Tab. 3). Il dosaggio degli ormoni mostrava come sia i livelli di TNF- $\alpha$  che di IGF-1 erano significativamente più bassi nel Gruppo A rispetto al Gruppo B. Dopo 12 mesi di follow-up non si trovavano differenze

Parametri	Gruppo A (n=13)			Gruppo B (n=13)		
	Base	Follow-up	p	Base	Follow-up	p
<b>Clinici</b>						
NYHA	3.0 $\pm$ 0.0	2.2 $\pm$ 0.4	0.002	3.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.5	0.002
6-MWT (m)	296.2 $\pm$ 66.4	378.8 $\pm$ 59.7	0.0001	239.2 $\pm$ 109.6	326.2 $\pm$ 92.6	0.007
QoL score	36.6 $\pm$ 12.8	17.9 $\pm$ 18.1	0.01	44.1 $\pm$ 20.0	22.0 $\pm$ 16.2	0.002
QRS (msec)	168 $\pm$ 20	148 $\pm$ 19	0.01	172 $\pm$ 23	152 $\pm$ 16	0.01
<b>Ecocardiografici</b>						
LVEDD (mm)	65.9 $\pm$ 9.7	65.2 $\pm$ 8.1	NS	72.2 $\pm$ 7.9	69.8 $\pm$ 10.6	NS
LVESD (mm)	55.8 $\pm$ 10.6	52.3 $\pm$ 9.3	NS	62.5 $\pm$ 8.3	57.6 $\pm$ 12.7	NS
FS (%)	15.3 $\pm$ 5.9	19.9 $\pm$ 7.0	0.02	13.3 $\pm$ 5.2	18.0 $\pm$ 7.8	0.03
LVEDV (ml)	264.2 $\pm$ 83.8	229.8 $\pm$ 117.2	NS	278.2 $\pm$ 63.1	249.5 $\pm$ 94.1	NS
LVESV (ml)	191.8 $\pm$ 75.4	149.7 $\pm$ 98.9	0.03	203.2 $\pm$ 54.3	169.2 $\pm$ 70.5	0.04
LVEF (%)	27.6 $\pm$ 6.1	39.2 $\pm$ 10.8	0.001	27.2 $\pm$ 6.4	34.2 $\pm$ 10.9	0.01
IVMD (msec)	40 $\pm$ 23	18 $\pm$ 12	0.009	47 $\pm$ 19	20 $\pm$ 13	0.0001
LVFT/RR % (%)	41.8 $\pm$ 5.2	49.9 $\pm$ 12.0	0.05	37.9 $\pm$ 10.0	47.9 $\pm$ 6.7	0.05
MPI	0.78 $\pm$ 0.23*	0.60 $\pm$ 0.19	0.03	1.03 $\pm$ 0.27	0.60 $\pm$ 0.25	0.0001
<b>Neuromonali</b>						
NE (pg/ml)	0.3 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.3	NS	0.4 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.3	NS
IGF-1 (ng/ml)	145.6 $\pm$ 35.8†	147.5 $\pm$ 58.2	NS	107.1 $\pm$ 38.6	141.0 $\pm$ 69.2	0.04
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	12.1 $\pm$ 6.1‡	9.6 $\pm$ 9.9	NS	21.6 $\pm$ 13.0	12.2 $\pm$ 9.7	0.009
sTNFR1 (ng/ml)	2.4 $\pm$ 1.2	2.8 $\pm$ 1.4	NS	2.7 $\pm$ 1.9	2.6 $\pm$ 1.3	NS
sTNFR2 (ng/ml)	6.7 $\pm$ 3.0	6.6 $\pm$ 2.8	NS	7.8 $\pm$ 3.5	6.7 $\pm$ 2.3	NS
MMP-9 (ng/dl)	7.2 $\pm$ 5.3	11.2 $\pm$ 8.9	NS	4.8 $\pm$ 7.2	8.2 $\pm$ 9.5	NS

\* p&lt;0.03 vs. Gruppo B base † p&lt;0.05 vs. Gruppo B base ‡ p&lt;0.01 vs. Gruppo B base

Tab. 3 - Variazioni ad 1 anno di follow-up dei parametri Clinici, Ecocardiografici e Neuromonali.

significative nei parametri sanguigni del gruppo A, mentre nel gruppo B la CRT determina una riduzione significativa del TNF- $\alpha$  (da 21.6 $\pm$ 13.0 pg/ml a 12.2 $\pm$ 9.7 pg/ml, p<0.009) e un significativo aumento dell'IGF-1 (da 107.1 $\pm$ 38.6 ng/ml a 141.0 $\pm$ 69.2 ng/ml, p<0.04). Non è stata osservata nessuna differenza nei livelli di sTNFR1, sTNFR2, MMP-9 e NE all'analisi di base e al termine del follow-up (Tab. 3).

### Discussione

Lo studio dimostra per la prima volta la risposta alla CRT dei markers della funzione ventricolare e del rimodellamento in due gruppi di pazienti con SC che differivano per il trattamento con  $\beta$ -bloccanti. In entrambi i gruppi dopo 1 anno di follow-up, la CRT determina un significativo miglioramento delle capacità funzionali, della QoL e degli indici misurati all'ecocardiogramma come negli studi che sono stati pubblicati recentemente<sup>12-13-14-19</sup>.

I nostri dati ecocardiografici dimostrano come per la riduzione del IVMD, vi siano degli effetti positivi della CRT sulla dissincronia meccanica ventricolare destra e sinistra. La CRT riesce a determinare una riduzione dei volumi del VS e a migliorare la funzione sistolica e diastolica in entrambi i gruppi e questo indica come la stimolazione biventricolare possa, di per se, e al di là della terapia con  $\beta$ -bloccanti, determinare un rimodellamento inverso del ventricolo. I dati raccolti sui valori neuroormonali ci permettono di quantificare gli effetti della CRT sulla disfunzione ventricolare. Il profilo basale mostra significativi valori elevati di TNF- $\alpha$  e bassi di IGF-1 nel gruppo A rispetto al gruppo B. In una sottoanalisi dello studio MERIT-HF il metoprololo non si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di TNF- $\alpha$ <sup>20</sup>, mentre aveva determinato in una popolazione di pazienti simili con SC aveva ridotto in modo significativo i livelli di TNF- $\alpha$  e dei suoi recettori solubili<sup>21</sup>.

Nei pazienti con SC in fase avanzata, con cardiomiopatia dilatativa e alterazioni di conduzione ventricolare, la CRT associata ad una appropriata terapia medica determina un miglioramento dei sintomi, della QoL e delle dimensioni e funzioni del ventricolo sinistro.

Nei pazienti non trattati con  $\beta$ -bloccanti il reverse remodeling determinato dalla CRT determina una variazione del profilo delle citochine nello stesso modo della terapia con  $\beta$ -bloccanti.

### Bibliografia

1. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV-14-IV-23.
2. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - Concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
3. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology, Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
4. American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on practice guidelines. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-2113.

5. CIBIS-II Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
6. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
7. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
8. 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;353:2001-2007.
9. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-302.
10. Gheorghiade M, Eichhorn EJ. Practical aspects of using beta-adrenergic blockade in systolic heart failure. *Am J Med* 2001;110(7A):68S-73S.
11. Butler J, Khadim G, Belue R, et al. Tolerability of  $\beta$ -blocker therapy among heart failure patients in clinical practice. *J Card Fail* 2003;9:203-209.
12. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
13. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
14. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
15. Ritter P. Indications for permanent pacing and choice of pacemaker. In: Fischer W, Ritter P, eds. *Cardiac Pacing in Clinical Practice*. Berlin: Springer Verlag, 1998:166-202.
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
17. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:477-84.
18. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
19. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
20. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000;101:2103-2109.
21. Gullestad L, Ueland T, Brunsvig A, et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure-a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am Heart J* 2001;141:418-421.