

INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA E AVANZATA

CCM nello scompenso cardiaco

Ruzzolini Matteo

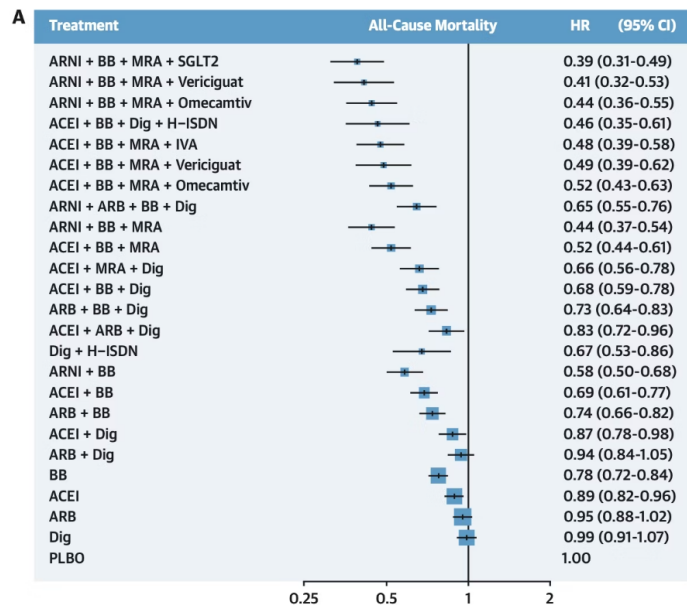


A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Jasper Tromp, MD, PhD^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}
Hans L. Hillenga, MD, PhD¹; A. Mark Richards, MSc²; Peter van der Meer, MD, PhD³; Inder S. Anand, MD⁴; Carolyn S.F. Lam, MBBCh, PhD⁵; Adriaan A. Voors, MD, PhD⁶

Evidenza Farmacologica: Network Meta-Analysis

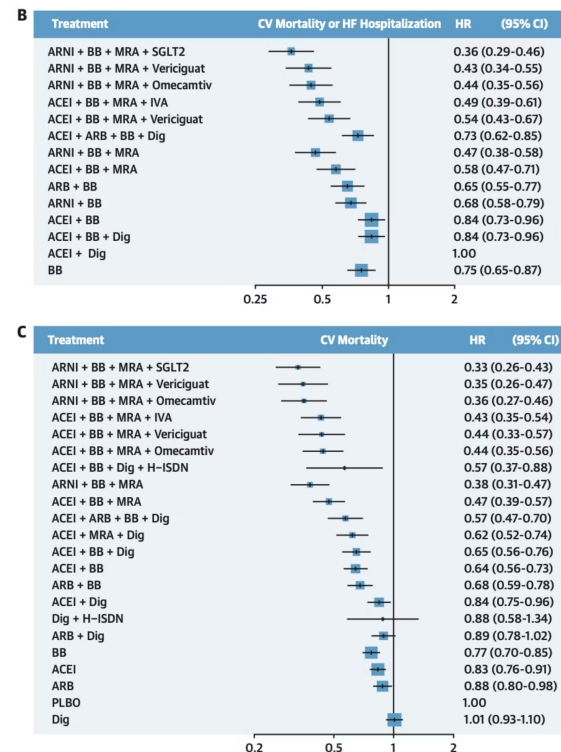
CENTRAL ILLUSTRATION Relative Risk Reduction of Different Pharmacological Treatment Combinations for Heart Failure



Tromp, J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022;10(2):73-84.

Combination of treatment effect on all-cause mortality (A), cardiovascular (CV) death or heart failure (HF) hospitalization (B), or CV mortality (C). ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BB = beta-blocker; Dig = digoxin; H-ISDN = hydralazine-isosorbide dinitrate; HF = heart failure; IVA = ivabradine; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; PLBO = placebo; SGLT2 = sodium glucose cotransporter-2 inhibitors.

CENTRAL ILLUSTRATION Continued



Terapia di Background Ottimale: il Concetto di GDMT Score

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2022 THE AUTHOR(S), PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

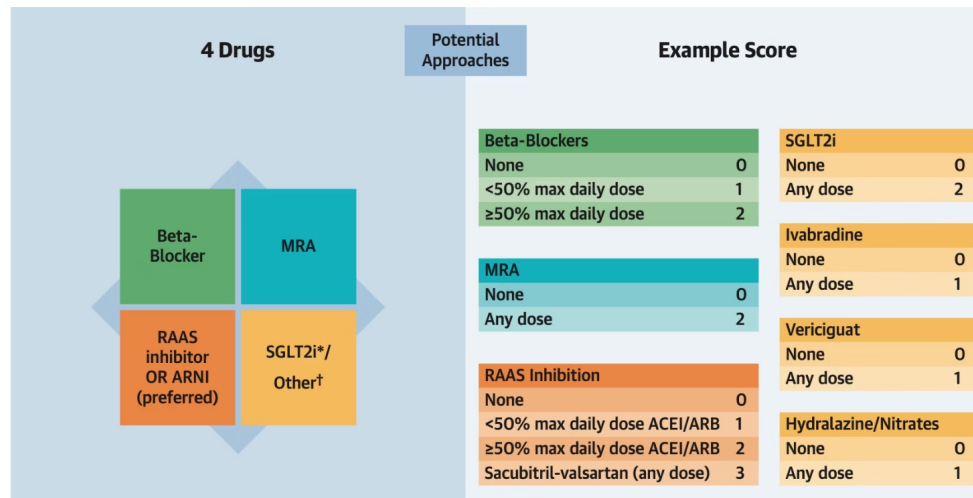
JACC REVIEW TOPIC OF THE WEEK

Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials

JACC Review Topic of the Week

Mona Fiuzat, PhD^{1,2}; Cathie E. Hamm, MD, MHS³; Javed Butler, MD, MPH, MBA⁴; William T. Abraham, MD⁵; Eyal M. Denilopou, MD⁶; Gregg C. Fonarow, MD⁷; Juan Lindenfeld, MD⁸; Robert J. Mentz, MD⁹; Michael A. Packer, MD, PhD¹⁰; Scott D. Solomon, MD¹¹; John B. Van Halbeek, MD¹²; Jonathan Vanhasselt, MD¹³; Ohly Vardany, PhD¹⁴; John A.V. McManus, MD¹⁵; Christopher M. O'Connor, MD¹⁶

CENTRAL ILLUSTRATION Potential Approaches to Background Drug Therapy for Heart Failure Patients



Fiuzat, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(5):504-510.

(Left) 4 drug class approach; (right) GDMT score example. *Majority of patients on SGLT2i. †Drugs shown to improve outcomes in specific patient cohort. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; RAAS = renin angiotensin aldosterone system; SGLT2i = sodium-glucose transporter-2 inhibitor.

La standardizzazione della terapia di background è essenziale per interpretare correttamente i risultati dei trial sullo scompenso cardiaco. Il GDMT score proposto da Fiuzat et al. quantifica il livello di ottimizzazione farmacologica attraverso un sistema a punteggio che valuta quattro classi di farmaci e le rispettive dosi.



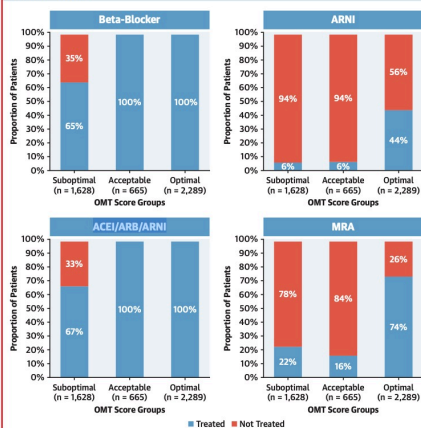
ORIGINAL RESEARCH

HEART FAILURE

Optimal Medical Therapy and Outcomes Among Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Vishal N. Rao, MD, MPH,¹ Anne S. Hellkamp, MS,² Laine E. Thomas, PhD,³ Gregg C. Fonarow, MD,⁴ Mona Frazar, PhD,⁵ Christopher M. O'Connor, MD,⁴ John A. Spertus, MD, MPH,⁶ Akshay S. Desai, MD, MPH,⁷ Nancy M. Albert, PhD,⁸ Javed Butler, MD, MPH, MBA,^{9,10} Adrian F. Hernandez, MD, MHS,¹¹ Adam D. DeVore, MD, MHS¹²

CENTRAL ILLUSTRATION Use of Guideline-Directed Medical Therapy at Any Dose by Subgroups of Optimal Medical Therapy Among Participants With Chronic HFrEF in Contemporary U.S. Outpatient Practice



Rao VN, et al. JACC Heart Fail. 2024;12(11):1862-1875.

The use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin II receptor blockers (ARB)/angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) among eligible patients with heart failure with reduced ejection fraction enrolled in the CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure) registry through March 2020 and without instances or contraindications varied among optimal medical therapy (OMT) subgroups. Contemporary use of MRA and ARNI remained low across suboptimal and acceptable OMT subgroups. HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

TABLE 3 Clinical Characteristics Associated With Higher Optimal Medical Therapy Scores at Baseline Among Patients With Chronic HFrEF in the CHAMP-HF Registry

	OR (95% CI)	P Value
Sociodemographic characteristics		
Age, per 5 y	0.89 (0.87-0.92)	<0.001
Race		0.002
Hispanic vs non-Hispanic White	0.72 (0.52-0.99)	
Non-Hispanic other vs non-Hispanic White	1.34 (1.08-1.66)	
Living arrangement		0.004
Home with others vs home alone	0.89 (0.77-1.03)	
Assisted living, SNF, or LTC vs home alone	0.30 (0.13-0.71)	
Quality of life		
KCCQ-OSS, per 10-point increase	1.05 (1.02-1.09)	0.004
Clinical history		
Body mass index, per 5-point increase up to 40	1.23 (1.16-1.31)	<0.001
Left ventricular ejection fraction, per 5% increase	0.84 (0.80-0.88)	<0.001
Heart rate, per 5-beats/min increase	0.97 (0.94-1.00)	0.029
Estimated glomerular filtration rate		0.002
per 5 units, up to 50	1.10 (1.04-1.16)	
per 5 units, above 50	0.97 (0.94-0.99)	
Potassium, per 5 mmol/L	1.33 (1.17-1.51)	<0.001
Chronic obstructive lung disease	0.80 (0.69-0.94)	0.010
Hypertension	1.29 (1.05-1.58)	0.019
Chronic kidney disease	0.64 (0.52-0.78)	<0.001
Depression	0.79 (0.67-0.93)	0.009
Implantable cardioverter-defibrillator	1.61 (1.37-1.88)	<0.001
Cardiac resynchronization therapy	1.80 (1.40-2.31)	<0.001
Site characteristics		
Geographic region		0.017
West vs South	1.06 (0.79-1.42)	
Northeast vs South	1.15 (0.82-1.59)	
Midwest vs South	1.87 (1.38-2.54)	
Practice has a clinic dedicated to HF	1.44 (1.16-1.80)	0.002

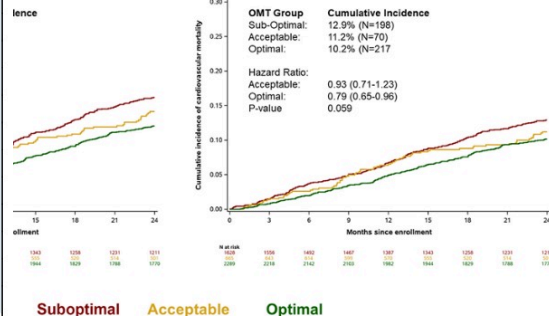
KCCQ-OSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score; other abbreviations as in

ents with chronic
= 3), and optimal
proportional hazard
for demographic

ited Death Through 2 Years by Optimal Medical Therapy Subgroups Among Patients With Chronic HFrEF in

mortality

lence



ps of patients with chronic ambulatory heart failure with reduced ejection fraction enrolled in the CHAMP-HF (Change) registry through March 2020, optimal but not acceptable therapy was associated with lower 2-year all-cause and boptimal therapy. HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

Implementation of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction (OpTIMa-HF Registry)

Stefania Paolillo¹, Christian Basile¹, Federica Marzano¹, Dario Bruzzese², Piergiuseppe Agostoni^{3,4}, Irene Mattavelli⁵, Angelo Aloisi⁶, Pietro Ameri^{6,7}, Martina Solimano⁸, Natale Daniele Brunetti⁹, Paolo Calabro^{10,11}, Arturo Cesaro^{10,11}, Matteo Cameli¹¹, Giulia Elena Mandoli¹¹, Erberto Carluccio¹², Chiara Belardinelli¹², Stefano Carugo¹³, Laura Casolino¹⁴, Emilia Chiulini¹⁵, Deborah Cosmi¹⁶, Frank Lloyd Dini¹⁷, Mariafrancesca Di Santo¹⁸, Gennaro Esposito¹⁹, Ferdinando Ferrara¹⁸, Maria Francesca Fierro¹, Gennaro Galasso¹⁹, Luca Gallo¹, Antonella Rispoli¹⁹, Paola Gargiulo¹, Francesco Grigioni²⁰, Andrea Segreti²⁰, Franco Guarnaccia²¹, Natale Guarnaccia²¹, Federico Guerra²², Emanuele Cicchitto²³, Ciro Indolfi²⁴, Mauro Larcher²⁵, Adele Lillo²⁶, Marco Metra²⁶, Roberta Monticci²⁷, Maria Francesca Marchetti²⁸, Savina Nodari²⁸, Francesco Fioretti²⁸, Ermanno Nardi¹, Ugo Oliviero²⁹, Alberto Palazzuoli²⁹, Giuseppe Patti^{30,31}, Marco Pepe³², Filomena Pacelli³³, Fabrizio Perrone Filardi¹, Giuseppe Putorì³³, Giosuè Santoro³⁴, Michele Senni³⁵, Emilia D'Elia³⁵, Paolo Severino³⁶, Andrea D'Amato³⁶, Simona Soriano¹, Gianfranco Sinagra^{37,38}, Maddalena Rossi³⁷, Monica Franzese³⁹, Giovanni Smaldone³⁹, Giovanni Battista Zito⁴⁰ and Pasquale Perrone Filardi^{1*}

Figure 1 Prescription rates of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) drugs. Red bars refer to on-treatment patients; blue bars refer to non-treated patients without specific contraindications; and orange bars refer to non-treated patients with specific contraindications. For more details, please consult the main text. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor.

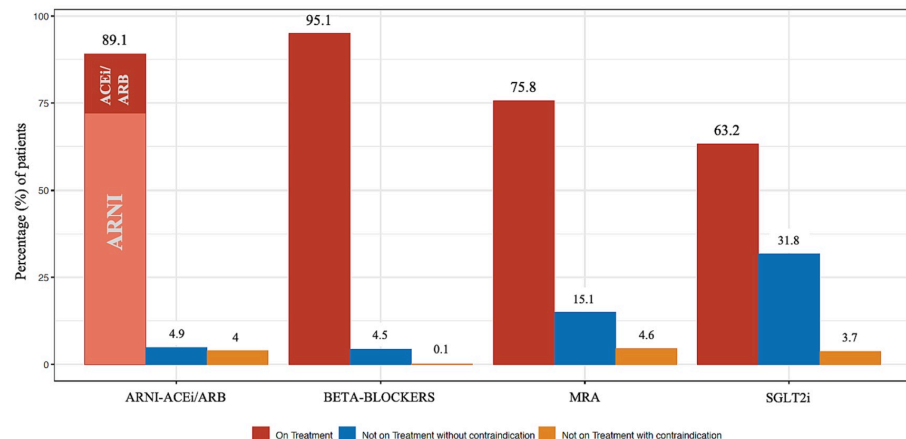
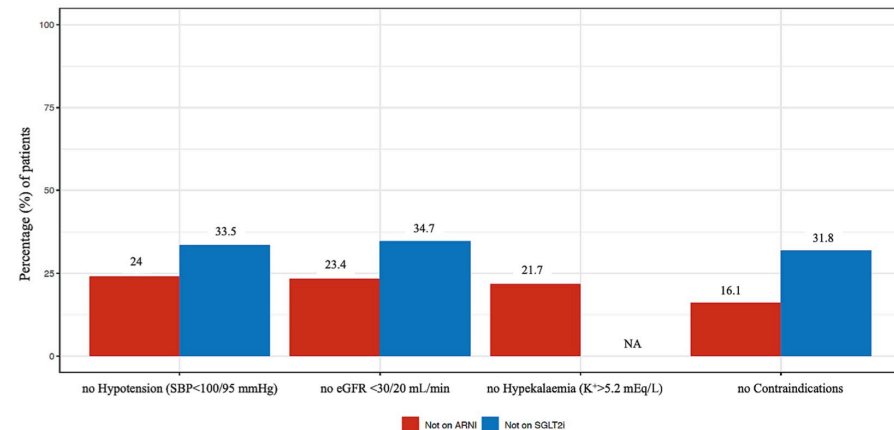


Figure 2 Rate of absence of main contraindications in patients not on treatment with angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) or sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i). Red bars refer to the absence of reported specific condition in patients not on ARNI; blue bars refer to the absence of reported specific condition in patients not on SGLT2i. Hyperkalaemia is not reported for SGLT2i because this condition does not represent a contraindication for a SGLT2i prescription. For more details, please consult the main text. eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure.



Implementation of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction (OpTIMa-HF Registry)

Stefania Paolillo¹, Christian Basile¹, Federica Marzano¹, Dario Bruzzese¹, Piergiuseppe Agostoni^{1,4}, Irene Mattavelli¹, Angelo Aloisio¹, Pietro Ameri^{1,2}, Martina Solimano¹, Natale Daniele Brunetti^{1,4}, Paolo Calabro^{1,2}, Arturo Cesaro^{1,2}, Matteo Cameli^{1,1}, Giulia Elena Mandoli^{1,1}, Erberto Carluccio^{1,2}, Chiara Belardinelli^{1,2}, Stefano Carugo^{1,2}, Laura Casalini^{1,1}, Emilia Chiuni^{1,2}, Deborah Cosmi^{1,2}, Frank Lloyd Dini^{1,2}, Mariafrancesca Di Santo¹, Gennaro Esposito¹, Ferdinando Ferrara^{1,4}, Maria Francesca Fierro¹, Gennaro Galasso^{1,2}, Luca Gallo¹, Antonella Rispoli^{1,2}, Paola Gargiulo¹, Francesco Grigioni^{1,2}, Andrea Segreti^{1,2}, Franco Guarnaccia^{1,1}, Natale Guarnaccia^{1,1}, Federico Guerra^{1,2}, Emanuele Cicchirillo^{1,2}, Ciro Indolfi^{1,2}, Mauro Larcher^{1,1}, Adele Lillo^{1,2}, Marco Metra^{1,2}, Roberta Montisci^{1,2}, Maria Francesca Marchetti^{1,2}, Savina Nodari^{1,2}, Francesco Fioretti^{1,2}, Ermano Nardi¹, Ugo Oliviero^{1,2}, Alberto Palazzuoli^{1,2}, Giuseppe Patti^{1,2}, Marco Pepe^{1,2}, Filomena Pacelli^{1,2}, Fabrizio Perrone Filardi¹, Giuseppe Putorti^{1,2}, Giosuè Santoro^{1,2}, Michele Senini^{1,2}, Emilia D'Elia^{1,2}, Paolo Severino^{1,2}, Andrea D'Amato^{1,2}, Simona Soriano¹, Gianfranco Sinagra^{1,2,3,4}, Maddalena Rossi^{1,2}, Monica Franzese^{1,2}, Giovanni Smaldone^{1,2}, Giovanni Battista Zito^{1,2} and Pasquale Perrone Filardi^{1,*}

Figure 3 Prescription rates of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) combination treatment. HFrEF patients taking all four drug classes were 46.9% [40.6% on angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi) and 6.3% on angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)/angiotensin receptor blocker (ARB) combined with the other three recommended drug classes]; the remaining patients were treated with one, two or three out of four drugs. The four-drug combinations and the three-drug combinations including renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor/ARNi + beta-blocker (BB) and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) or sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) are reported in Figure 3. For more details, please consult the main text.

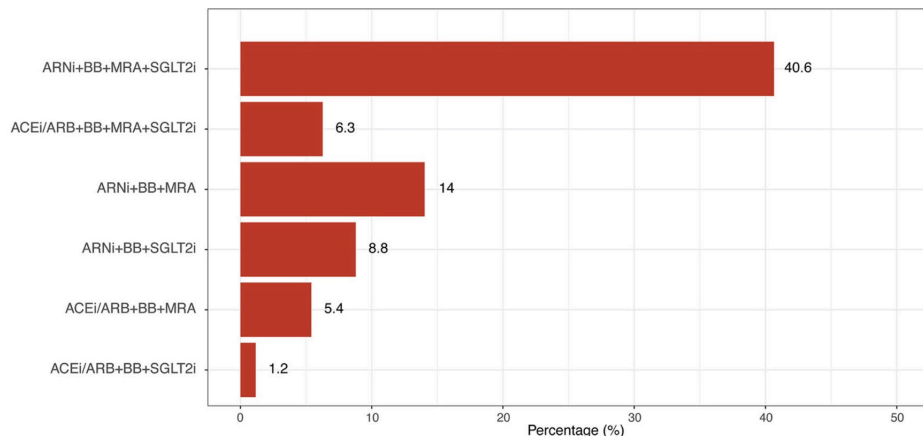
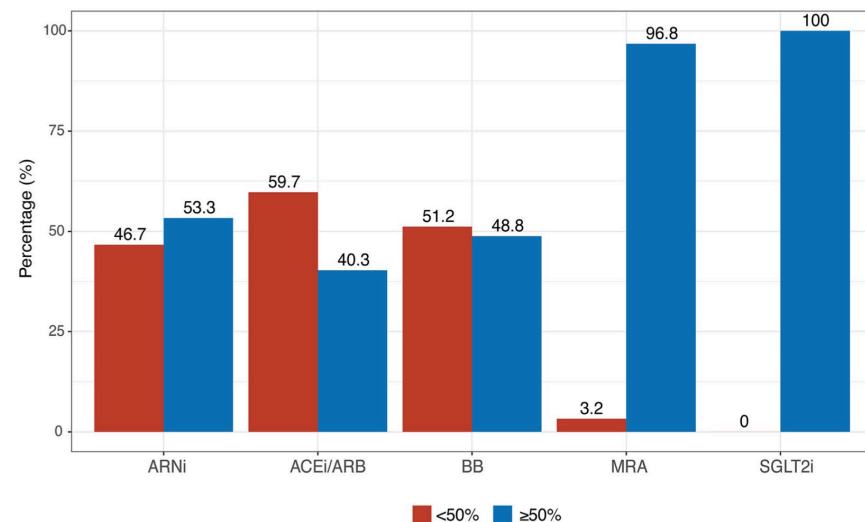
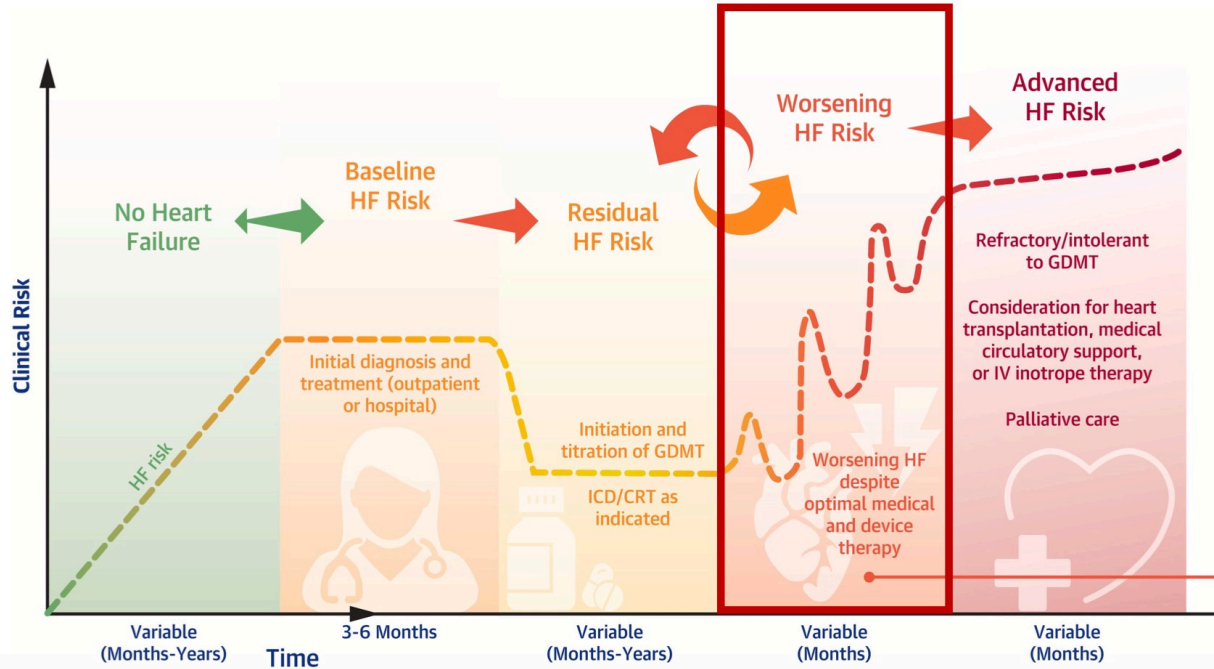


Figure 4 Prescription rates of heart failure with reduced ejection fraction drug doses. According to the European Society of Cardiology guidelines recommendations, we divided the reported doses into two groups: low dose (<50% of target dose) and intermediate–high dose (≥50% of target dose). For more details, please consult the main text. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BB, beta-blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor.



Worsening Heart Failure



- **Cosa è**
- Un evento clinico indicativo di **progressione** dell'HF verso gli stati più avanzati

- **Cosa è**
- Un evento clinico indicativo di **progressione** dell'HF nonostante terapia ottimale



Il Rischio Residuo e il Vuoto Terapeutico Nascosto

1 Stage 1: Diagnosi iniziale e titolazione GDMT

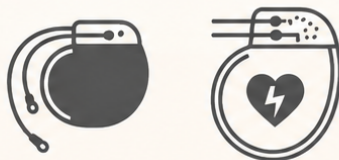
(Terapia Medica Guidata dalle Linee Guida)



✓ **Obiettivo:** stabilizzazione e controllo della malattia

2 Stage 2: Impianto di dispositivi tradizionali

(ICD per prevenzione morte improvvisa, CRT se QRS Largo)



✓ **Obiettivo:** riduzione del rischio e miglioramento della prognosi



Il Vuoto Terapeutico

Persistenza dei Sintomi (NYHA II-IV).

Il paziente continua a peggiorare ed è soggetto a frequenti ospedalizzazioni.



Peggioramento clinico



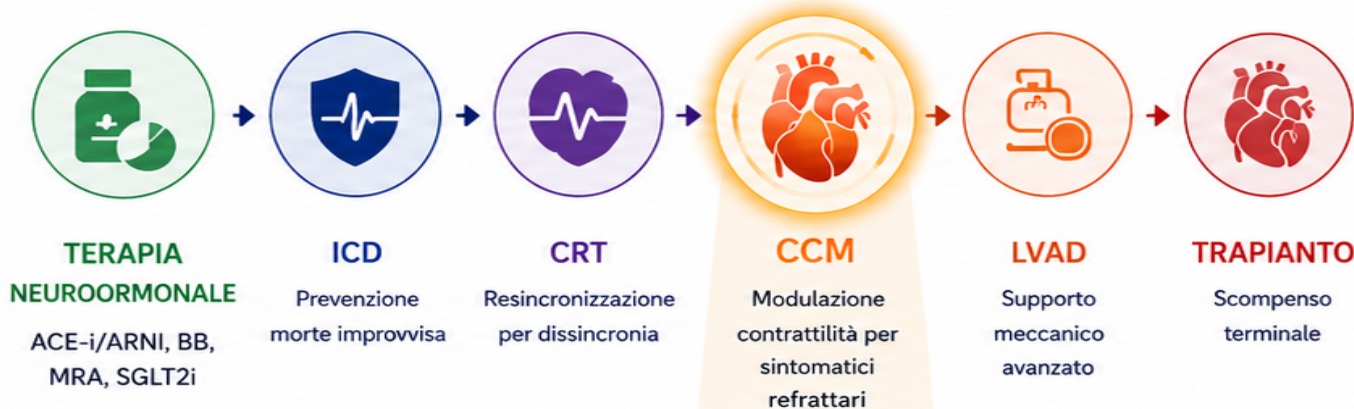
Ospedalizzazioni frequenti



Alto carico assistenziale



IL CONTINUUM TERAPEUTICO dello Scompenso Cardiaco



La CCM rappresenta il “**missing link**” nel continuum terapeutico, nel gap in care della fase subacuta e di decompensazione episodica.





ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

6.3 Devices under evaluation

Cardiac contractility modulation (CCM) has been evaluated in patients with NYHA class III–IV HF, with an LVEF $\geq 25\%$ to $\leq 45\%$ and QRS duration < 130 ms, and was associated with a small improvement in exercise tolerance and QOL.^{241,242}

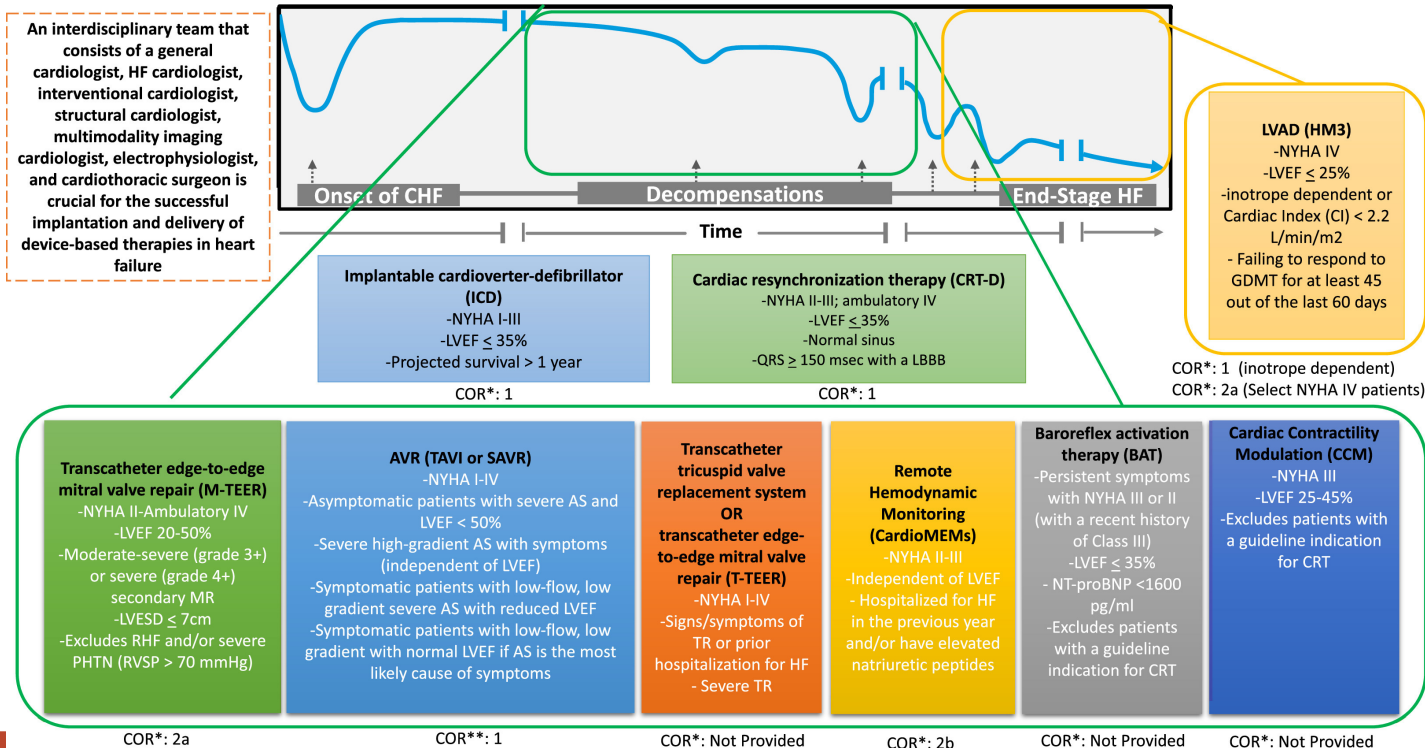
Technologies that involve modification of the activity of the autonomic nervous system, e.g. baroreflex activation therapy,^{243,244} have also been shown to offer a modest improvement in effort capacity and QOL. However, currently, the evidence is considered insufficient to support specific guideline recommendations for a reduction in mortality or hospitalization for these and a variety of other implantable electrical therapeutic technologies (see also Gaps in Evidence in section 16).



JERRY D. ESTEP, MD¹ HUSAM M. SALAH, MD² SAMIR R. KAPADIA, MD³
DANIEL BURKHOFF, MD, PhD⁴ ANURADHA LALA, MD⁵ JAVED BUTLER, MD, MPH, MBA^{6,7}
SHELLEY HALL, MD⁸ and MARAT FUDIM, MD, MHS^{2,9}

Weston, FL; Durham, NC; Cleveland, OH; New York, NY; Dallas, TX; and Jackson, MI

Approved Devices for Stage C and D Chronic Heart Failure



CCM: Principi Fondamentali della Terapia



Impulsi elettrici bifasici ad alta intensità durante il periodo refrattario assoluto



Non inducono depolarizzazione aggiuntiva del miocardio



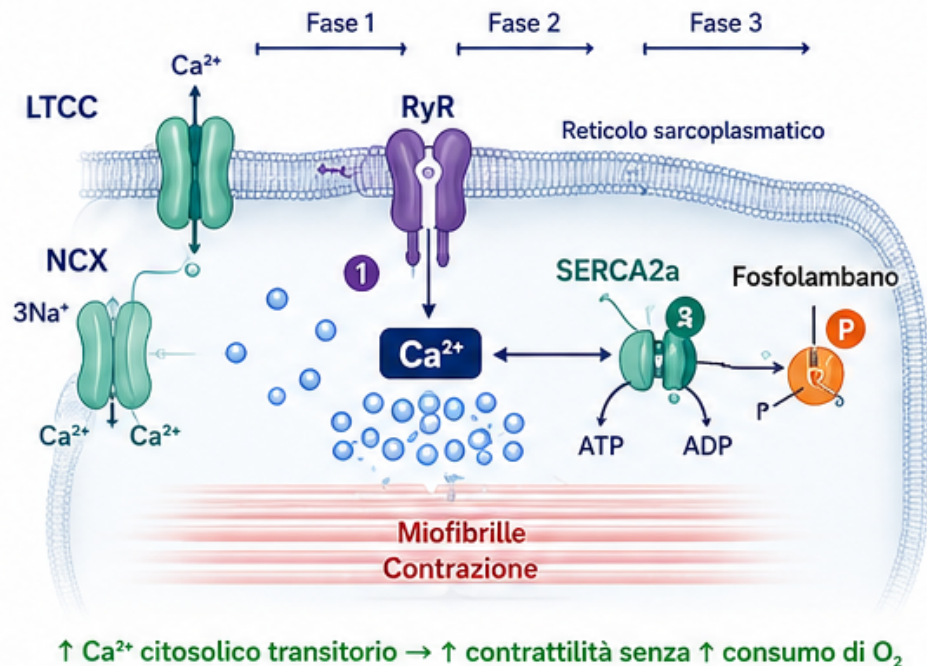
Modulano la contrattilità migliorando la performance cardiaca



Nessun incremento del consumo di ossigeno miocardico

Meccanismo d'Azione: Ripristino della Gestione del Calcio

La cascata molecolare CCM



- 1 Attivazione dei recettori della rianodina (RyR) con maggiore durata di apertura
- 2 Apertura/riattivazione dei canali LTCC durante la fase 2 del PA
- 3 Incremento transitorio dell'afflusso di Ca²⁺ tramite NCX
- 4 Ripristino della pompa SERCA2a e del reuptake nel reticolo sarcoplasmatico
- 5 Fosforilazione del Fosfolambano (PLB) e disinibizione SERCA2a

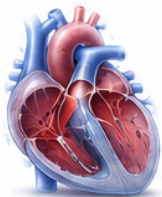


TIMELINE DEGLI EFFETTI DELLA CCM

ORE



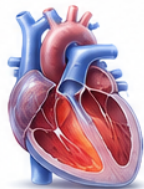
- Miglioramento dell'efficienza contrattile
- ↑ dP/dt



SETTIMANE



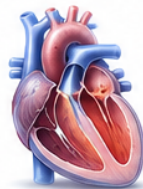
- Miglioramento dei sintomi
- ↑ Tolleranza allo sforzo



1-3 MESI



- Remodellamento inverso iniziale
- ↑ FE ventricolare
- ↓ Volumi LV



3-6 MESI



- Riduzione del rimodellamento
- ↓ Stress di parete
- ↑ Risposta clinica



> 6 MESI



- Stabilizzazione clinica
- Miglioramento della QoL
- ↓ Ospedalizzazioni



Programma Clinico CCM: un Percorso di Evidenze



Clinical Dashboard: Evidenze dai Trial Randomizzati (FIX-HF Pooled)

Analisi combinata su 389 pazienti. A 24 settimane, netta superiorità rispetto al solo trattamento medico.

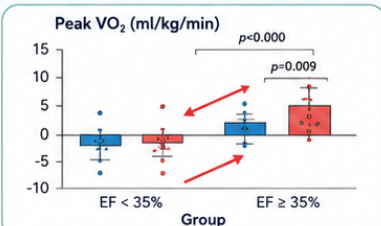


Capacità di Esercizio

Aumento significativo del Peak VO_2 .
Il sottogruppo Super-Responder ha registrato uno straordinario incremento.

(FE $\geq 35\%$)

+1.76
ml/Kg/min

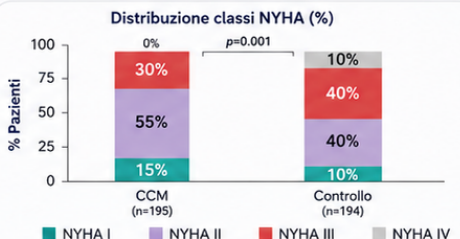
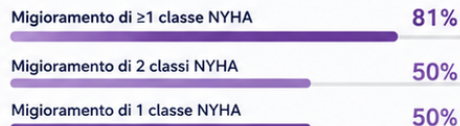


Qualità della Vita

Miglioramento funzionale massiccio
misurato clinicamente.

81%

dei pazienti ha mostrato un miglioramento di
 ≥ 1 classe NYHA (il 50% di ben 2 classi funzionali).

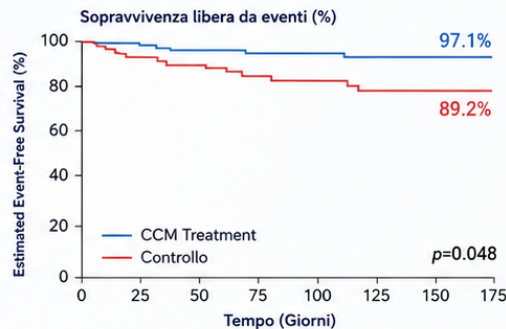


Sopravvivenza

Tasso di sopravvivenza libera da morte
cardiaca e ospedalizzazioni.

97.1%

(CCM) vs 89.2% (Controllo, $p=0.048$).



I trial randomizzati confermano che CCM, in aggiunta alla terapia medica, migliora significativamente capacità di esercizio, qualità della vita e riduce il rischio di eventi clinici nei pazienti con scompenso cardiaco.

A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life

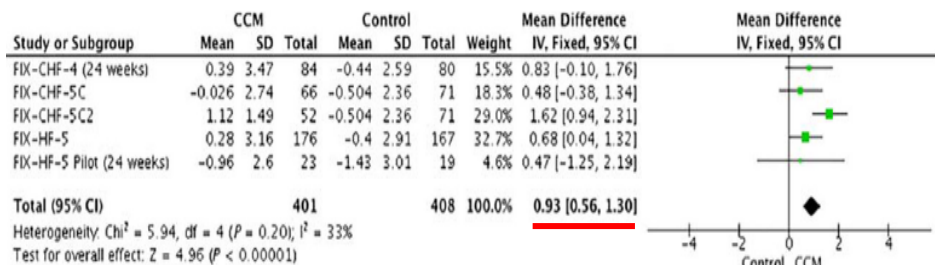
Francesco Giallauria^{1*}, Gianluigi Cuomo¹, Alessandro Parlato¹, Nirav Y. Raval², Jürgen Kuschyk³ and Andrew JS Stewart Coats⁴

Effetti statisticamente significativi e clinicamente utili della terapia CCM sono emersi rispetto a :

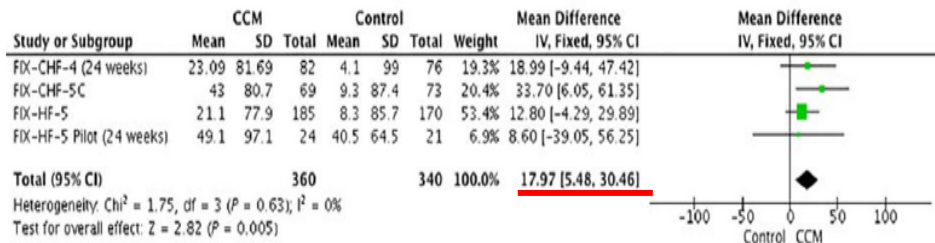
- Capacità Funzionale (CPET, peak VO_2)
- Capacità di Esercizio (6MWT)
- Qualità della Vita (MLWHFQ)

Tutti gli endpoint hanno dimostrato differenze non significative tra pazienti con età > 60 anni e quelli con età ≤ 60 anni

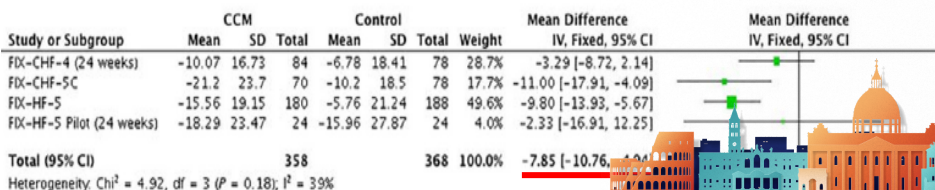
Panel A. Peak VO_2 (ml/kg/min)



Panel B. 6MWT distance (m)



Panel C. MLWHFQ



Analisi dei Sottogruppi: Il Ruolo Cruciale della FE

L'analisi dei sottogruppi FIX-HF ha rivelato un gradiente di risposta correlato alla frazione di eiezione basale: i pazienti con FE nel range superiore mostrano benefici clinici più marcati, con implicazioni importanti per la selezione del candidato ideale.

Parametro	CCM FE 25–45%	CCM FE 35–45%
Delta VO ₂ picco vs controllo	+0.84 ml/kg/min (p=0.009)	+1.76 ml/kg/min (p<0.001)
Delta MLWHFQ vs controllo	-11.4 punti (p<0.001)	-14.9 punti (p=0.003)
Miglioramento NYHA ≥1 classe	81% (p=0.012)	82% (p=0.012)
6 Minute Walk Test	+42 m (p<0.05)	+57.1 m (p=0.009)

- ❑ I pazienti con FE 35–45% rappresentano i responder migliori, suggerendo che un intervento precoce — prima del deterioramento eccessivo della funzione ventricolare — massimizza i benefici della CCM.

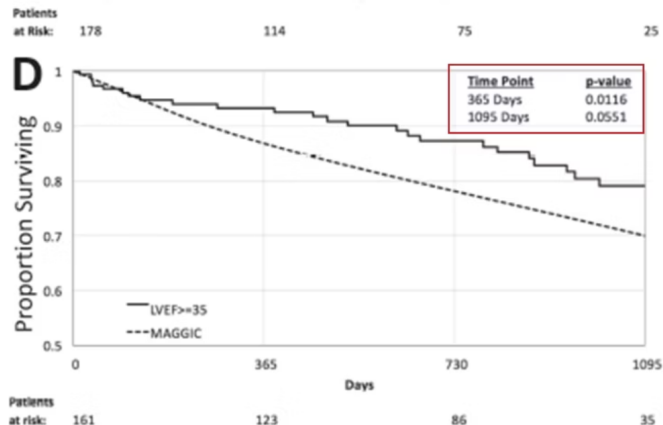
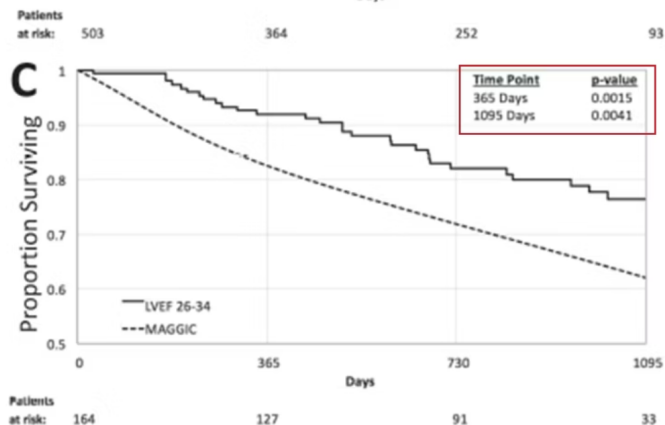
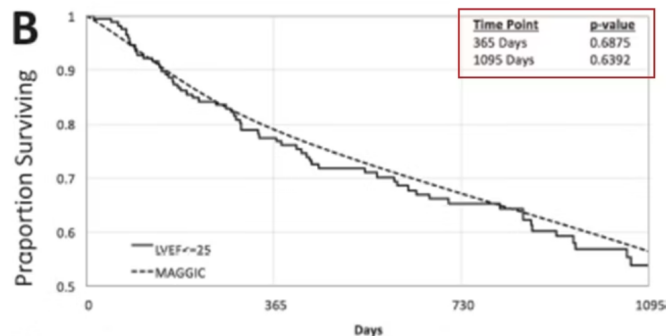
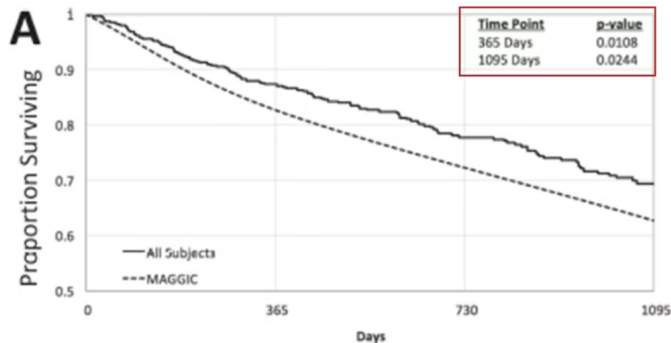


CCM

Il registro CCM
caratterizza
di ICD.

Sintomi

Migliora
e MLWH
studi randomizzati
traducibili
clinica.



tunitensi. Le
75% portatori

risultata
quanto
per tutta la



CCM nei CRT Non-Responder

Circa il **30–40% dei pazienti con CRT** non ottiene una risposta clinica soddisfacente. Questi CRT non-responder rappresentano una popolazione particolarmente vulnerabile, con limitate opzioni terapeutiche aggiuntive. La CCM agisce attraverso un meccanismo completamente diverso dalla resincronizzazione, rendendola complementare.

1 Studio prospettico su CRT non-responder

Pazienti ancora sintomatici nonostante CRT + OMT. Valutazione dopo 3–6 mesi di terapia combinata CCM+CRT+OMT.

2 Miglioramento in tutti i parametri

VO₂ picco, 6MWT, classe NYHA, MLWHFQ migliorati significativamente. Tendenza al miglioramento della FE con evidenza di reverse remodeling.

3 50% con miglioramento di 2 classi NYHA

Dato comparabile a quello osservato con la CRT negli studi pivotali, nonostante meccanismi d'azione completamente differenti.



Europace (2008) 10, 1375–1380
doi:10.1093/europace/eun257

Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy

H. Nägele*, S. Behrens, and C. Eisermann



L'Orizzonte Terapeutico si Espande: Oltre l'HF_{Fr}EF verso l'HF_pEF



Il Superamento del Limite FE

Estensione del **Marchio CE** a pazienti con **insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata** (HF_pEF, FE ≥ 50%).



Il Nuovo Razionale Emodinamico

Anche con FE normale, i pazienti HF_pEF presentano **grave alterazione della distensibilità** (marker E/e', LAVi elevato) e qualità della vita compromessa.



Effetto Lusitropo

La **modulazione del calcio** indotta dalla CCM **migliora la meccanica di rilassamento diastolico**, colmando un enorme vuoto terapeutico.



La CCM amplia le opzioni terapeutiche per una popolazione crescente di pazienti con sintomi e qualità di vita compromessa.



Cardiac contractility modulation therapy improves health status in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study (CCM-HFpEF)

Cecilia Linde^{1*}, Marcin Grabowski², Piotr Ponikowski³, Ishu Rao⁴, Angela Stagg⁵, and Carsten Tschöpe⁶

Cardiac Contractility Modulation Therapy Improves Health Status in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; A Pilot Study (CCM-HFpEF)

AIM

To assess the benefits of CCM therapy on safety and health status in patients with HFpEF

METHODS



47 HFpEF patients implanted with CCM



17 centres in EU and Australia



LVEF $\geq$ 50% per Core Lab



Health status (KCCQ) and safety

KCCQ RESULTS



[EHJHF://doi.org/10.1002/ejhf.2619](https://doi.org/10.1002/ejhf.2619)



Article

Efficacy of Contractility Modulation Therapy in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Mildly Reduced to Reduced EF and NYHA III and IV: A Multicentric, Prospective Pilot Study for AMY-CCM Registry

Procolo Marchese ^{1,*}, Francesca Gennaro ¹, Giovanni Mazzotta ¹, Pierfrancesco Grossi ¹, Luigi Cocchiara ², Stefano Guaracini ³, Lorenzo Mazzocchi ⁴, Matteo Ziacchi ⁴, Mauro Biffi ⁴, Roberta Magnano ⁵, Massimo Di Marco ⁶, Matteo Ruzzolini ⁶, Antonio Bisignani ⁶, Matteo Bianco ⁷, Paolo Garrone ⁷, Walter Grosso Marra ⁸, Margherita Cannillo ⁹, Carlo Lavallo ⁹, Daniele Masarone ¹⁰ and Cristina Chimenti ⁹

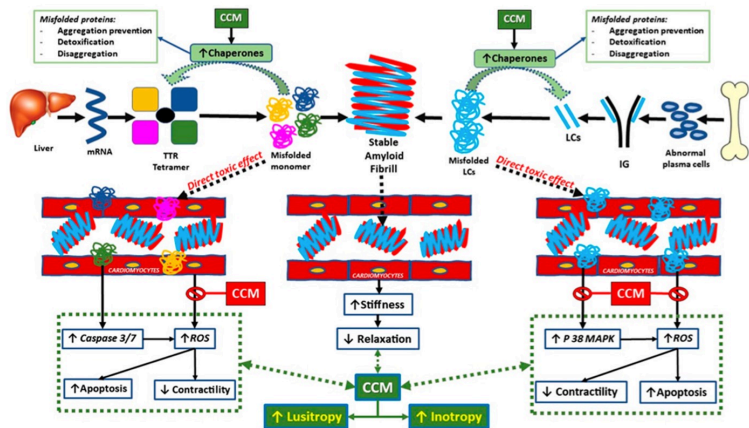
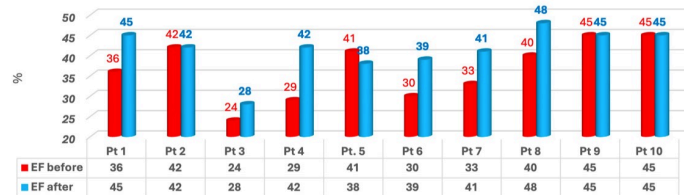
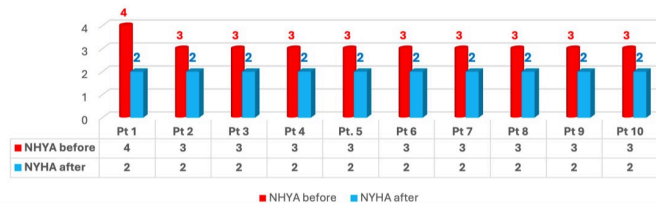


Figure 3. CCM effect in ATTR-CM. Cardiac Amyloid pathophysiology and CCM therapeutic effect. See explanation in the text. TTR: transtiretin. CCM: cardiac contractility modulation; LC: light Chains; IG: immune globulin; ROS: reactive oxygen species; P 38 MAPK: p38 mitogen activated protein-kinase (Reprinted with permission from Ref. [4]. Copyright 2003 J. Clin. Med.).

Ejection Fraction before-after CCM



NYHA before-after CCM



Worsening HF before and after CCM

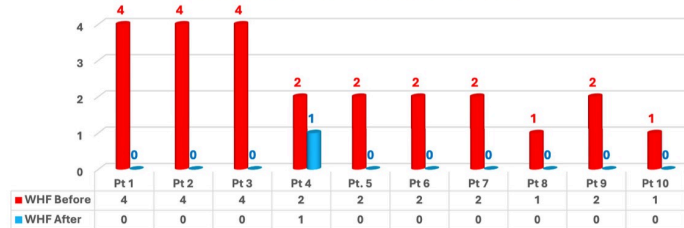
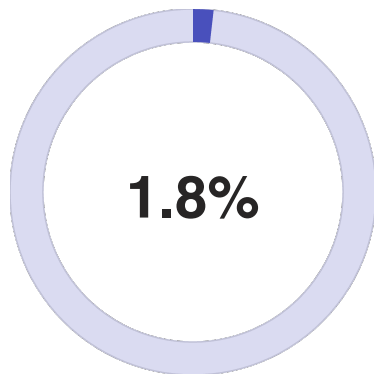


Figure 1. WHF, NYHA class and EF before and after CCM implantation.

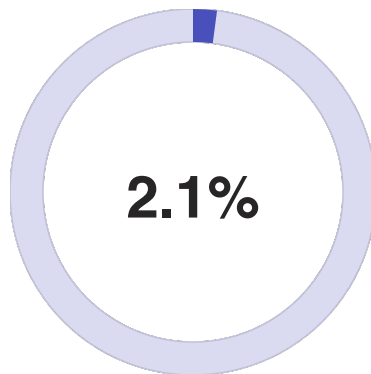
Profilo di Sicurezza della Terapia CCM

Lo studio FIX-HF-5C ha dimostrato un profilo di sicurezza eccellente. L'endpoint primario valutava le complicanze correlate al dispositivo Optimizer o alla procedura di impianto entro 90 giorni.



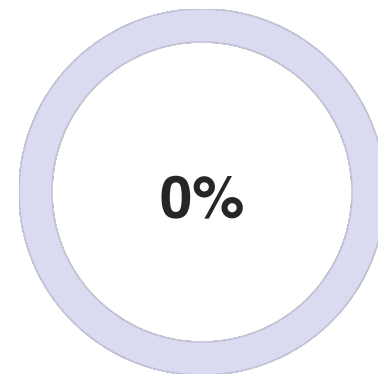
Infezioni

Tasso di infezione della tasca comparabile agli altri dispositivi cardiaci impiantabili.



Dislocazioni

Percentuale molto bassa di dislocazione degli elettrocatereteri grazie alle tecniche di fissaggio ottimizzate.



Aritmie da device

Nessun aumento del rischio aritmico: la stimolazione nel periodo refrattario assoluto previene l'innescio di aritmie ventricolari.

I dati di sicurezza a lungo termine del registro CCM-REG (follow-up medio 24 mesi) confermano un profilo favorevole anche nel tempo, con basso tasso di revisioni chirurgiche. La compatibilità con ICD e pacemaker esistenti è stata documentata senza interferenze elettromagnetiche significative.



Cost–utility of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Italy

Maria Lucia Narducci^{1†}, Mario Cesare Nurchis^{2,3†}, Federico Ballacci^{4*} , Federica Giordano⁴, Giovanna Elisa Calabrò^{2,5}, Massimo Massetti^{1,4}, Filippo Crea^{1,4}, Nadia Aspromonte^{1†} and Gianfranco Damiani^{2†}

ESC HEART FAILURE

ESC Heart Failure 2019; 6: 1178–1187

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12526

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration

Klaus Witte¹, Gerd Hasenfuss², Axel Kloppe³, Daniel Burkhoff⁴, Michelle Green^{5*}, Joe Moss⁵, Alison Peel⁵, Stuart Mealing⁵, Isabelle Durand Zaleski⁶ and Martin R. Cowie⁷



Cardiac contractility modulation in patients with heart failure: The added value of cardiac rehabilitation in identification, management, and follow-up

Matteo Ruzzolini^{a,*}, Francesco Giallauria^{b,1}, Francesco Fattiroli^c, Elio Venturini^d,
Francesco Maranta^e, Gian Francesco Mureddu^f, Pasqualina Calisi^g, Raffaele Griffo^h,
Carlo Vigoritoⁱ, Pompilio Faggiano^j, Marco Ambrosetti^j, Daniele Masarone^k



Heart Failure Residual Risk:

Valutare il peso dei sintomi (NYHA) e l'impatto sulla Qualità della Vita residui.

Optimal Therapy:

Ottimizzare la GDMT (farmaci e ICD preventivo) per almeno 3 mesi.

Patient Evaluation:

Escludere comorbidità non cardiologiche che vanificherebbero l'efficacia del device.

Echocardiography:

Confermare LVEF compresa tra 25% e 45% senza severi rigurgiti valvolari.

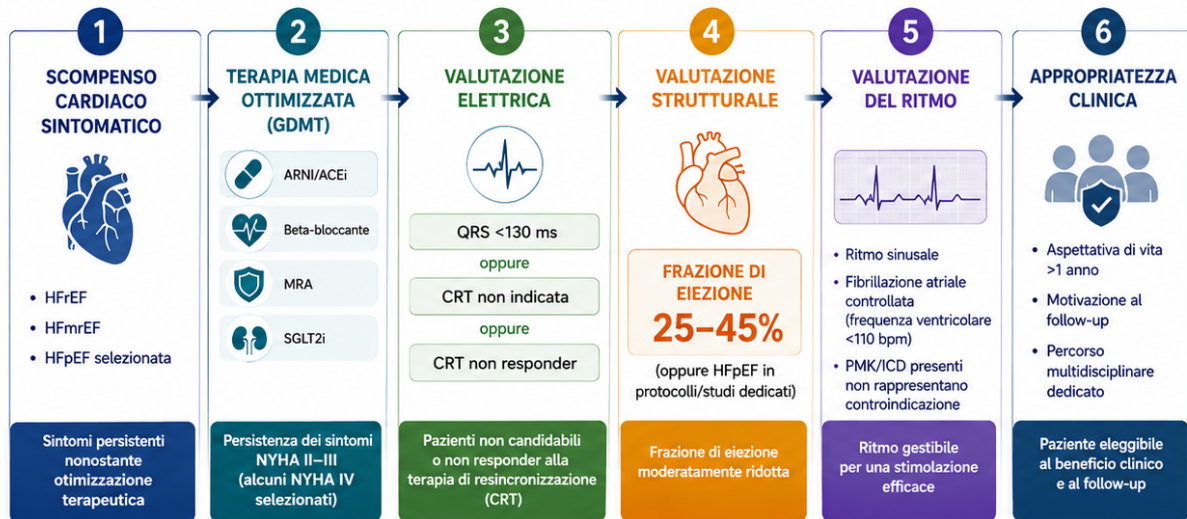
Settings:

Il contesto clinico corretto (es. Riabilitazione Cardiologica) per eseguire test ed intercettare il timing d'impianto.



IL PAZIENTE IDEALE PER LA CCM

Dal bisogno clinico alla corretta selezione per la Cardiac Contractility Modulation



La CCM colma il gap terapeutico nei pazienti sintomatici nonostante terapia ottimizzata, non candidabili o non responder alla CRT, con QRS stretto e frazione di eiezione moderatamente ridotta.

SELEZIONE DEL PAZIENTE IDEALE PER LA CCM: integrare fenotipo clinico, terapia, caratteristiche elettriche, strutturali e del ritmo per massimizzare il beneficio terapeutico della CCM.

Rizzolini et al. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2023

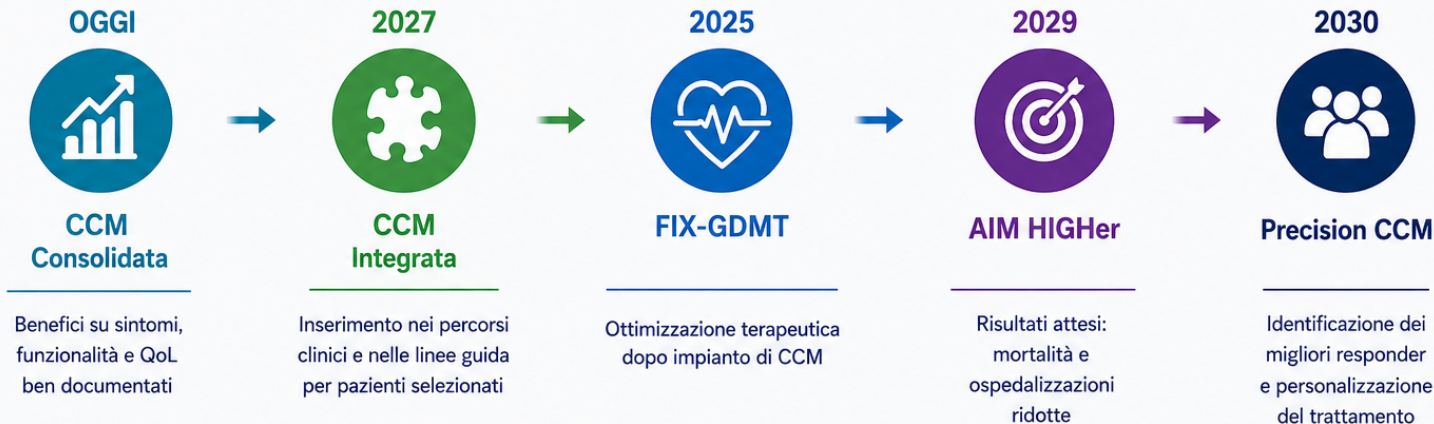


CHI È IL RESPONDER? DEFINIZIONE MULTIDIMENSIONALE

La definizione di “responder” alla CCM non può essere ridotta a un singolo parametro.
Una valutazione completa richiede l’integrazione di molteplici domini **clinici, funzionali e strutturali**.



MESSAGGI FINALI: LA ROADMAP CCM VERSO IL 2030



MONITORAGGIO AVANZATO DELLA FUNZIONE CARDIACA



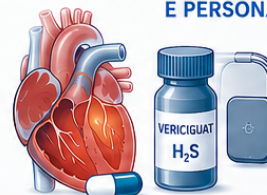
- Monitoraggio remoto CCM
- Ecocardiografia avanzata
- Biomarcatori (NT-proBNP)
- CPET e valutazione funzionale

CARDIOLOGIA RIABILITATIVA E PREVENZIONE



- Esercizio fisico
- Educazione terapeutica
- Supporto nutrizionale
- Stop fumo e gestione dei fattori di rischio

TERAPIE OTTIMIZZATE E PERSONALIZZATE



- Vericiguat
- SGLT2i, ARNI, MRA, β -bloccanti
- Diuretici ottimizzati
- Terapie device-based
- Approccio multidisciplinare



NUOVA GENERAZIONE: OPTIMIZER SMART MINI E OPTIMIZER INTEGRA

OPTIMIZER SMART MINI



DESIGN MINIATURIZZATO

~23 cc, forma ergonomica



AUTO-SETUP INTELLIGENTE

con configurazione automatica



TELEMETRIA RF AVANZATA

per monitoraggio remoto



LONGEVITÀ BATTERIA

ricaricabile >20 anni

OPTIMIZER INTEGRA



INTEGRAZIONE CCM + ICD

in un unico dispositivo con soli 2 elettrocateteri



DEFIBRILLAZIONE

ATP e shock fino a 36 J



DIAGNOSTICA HF INTEGRATA

per monitoraggio dello scompenso



DOPPIA BATTERIA

ricaricabile per CCM + convenzionale
per ICD (>15 anni)



LIMITAZIONI

LE RISPOSTE OGGI



EVIDENZE CLINICHE ANCORA LIMITATE

Pochi studi randomizzati e numeri ancora limitati rispetto ad altre terapie consolidate.



MANCANZA DI TRIAL SU ENDPOINT DURI (MORTALITÀ)

La maggior parte degli studi ha valutato outcome surrogati o sintomatici.



NON INSERITA NELLE LINEE GUIDA

ESC e altre società scientifiche al momento non includono la CCM nelle raccomandazioni.



RISULTATI SU NUMERI LIMITATI

Molti studi sono monocentrici o con coorti relativamente piccole.



COSTI E RIMBORSABILITÀ NON UNIFORMI

Disponibilità limitata e percorsi di rimborso non ancora omogenei a livello internazionale.

