

# Considerazioni sulle raccomandazioni delle linee guida all'impianto del cardioverter-defibrillatore per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con grave disfunzione ventricolare

## Documento di Consenso dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)/Società Italiana di Cardiologia (SIC)/Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)

### *Membri/autori della Commissione Congiunta ANMCO-SIC-AIAC*

Massimo Zoni Berisso<sup>1</sup> (Chairman), Maria Grazia Bongiorno<sup>2</sup> (co-Chairman), Antonio Curnis<sup>3</sup> (co-Chairman), Valeria Calvi<sup>4</sup>, Domenico Catanzariti<sup>5</sup>, Fiorenzo Gaita<sup>6</sup>, Michele Massimo Gulizia<sup>7</sup>, Giuseppe Inama<sup>8</sup>, Maurizio E. Landolina<sup>9</sup>, Maria Teresa La Rovere<sup>10</sup>, Roberto Mantovan<sup>11</sup>, Giosuè Mascioli<sup>12</sup>, Eraldo Occhetta<sup>13</sup>, Luigi Padeletti<sup>14</sup>, Jorge A. Salerno-Uriarte<sup>15</sup>, Massimo Santini<sup>16</sup>, Biagio Sassone<sup>17</sup>, Michele Senni<sup>18</sup>, Massimo Zecchin<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Padre A. Micone, ASL 3 Genovese, Genova

<sup>2</sup>U.O. di Malattie Cardiovascolari 2, Ospedali Riuniti S. Chiara, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

<sup>3</sup>Divisione e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili, Università degli Studi, Brescia

<sup>4</sup>U.O. di Aritmologia, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele", Università degli Studi, Catania

<sup>5</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

<sup>6</sup>Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Battista, Università degli Studi, Torino

<sup>7</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania

<sup>8</sup>U.O. di Cardiologia, Dipartimento Cardiocerebrovascolare, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

<sup>9</sup>S.S. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Fondazione Policlinico San Matteo, IRCCS, Pavia

<sup>10</sup>Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Montescano (PV)

<sup>11</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale Bufalini, Cesena (FC)

<sup>12</sup>U.O. di Aritmologia, Istituto Clinico Humanitas Gavazzeni, Bergamo

<sup>13</sup>Dipartimento Cardiologico, Azienda Ospedaliera - Università Maggiore della Carità, Novara

<sup>14</sup>Istituto di Clinica Medica e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze

<sup>15</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

<sup>16</sup>Dipartimento Cardiovascolare, A.O.C. San Filippo Neri, Roma

<sup>17</sup>U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale SS. Annunziata, AUSL di Ferrara, Cento (FE)

<sup>18</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Bergamo

<sup>19</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

The indications for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy for the prevention of sudden cardiac death in patients with severe left ventricular dysfunction have rapidly expanded over the last 10 years on the basis of the very satisfying results of the numerous randomized clinical trials that have provided the framework for guidelines. However, the analysis of clinical practice in the real world has highlighted some important criticisms in the complex process of selection-management of those patients candidates for ICD therapy: 1) approximately one fourth of all ICD implantations is not justified by clinical evidence, 2) approximately one half of patients with an indication for ICD therapy do not undergo implantation, 3) the ben-

efits from ICD therapy do not apply uniformly to all patients, 4) the relationship between the lifesaving benefit and the potential for harm of ICD therapy is still scarcely known. The main reason for this clinical scenario can be ascribed to the guideline recommendations that are based only on few standard cut-off criteria and therefore too generic and insufficiently detailed. This does not help cardiologists in their decision-making process, and results in fear, uncertainty, and sometimes emotional choices.

The aim of this consensus document is to discuss current guideline recommendations and to provide the Italian cardiologists with the most updated information to optimize the selection of patients with severe left ventricular dysfunction who should receive ICD therapy.

**Key words.** Guidelines; Heart failure; Implantable cardioverter-defibrillators; Sudden cardiac death; Prognosis; Tachyarrhythmias.

G Ital Cardiol

Nel decennio appena trascorso numerosi studi randomizzati controllati hanno dimostrato il grande beneficio offerto dal defibrillatore impiantabile (ICD) rispetto alla tradizionale terapia medica per la prevenzione sia secondaria che primaria della morte cardiaca improvvisa aritmica (MI)<sup>1-6</sup>. Tali studi hanno rappresentato la base per la stesura delle linee guida (LG) sull'uso appropriato degli ICD e hanno contribuito ad accrescere di molto il numero degli impianti (almeno 3 volte nei paesi a più alto sviluppo economico) soprattutto come conseguenza dell'allargamento delle indicazioni anche alla prevenzione primaria della MI<sup>7-10</sup>. L'analisi della realtà clinica quotidiana emersa dai risultati di ampi studi clinici e di registro ha però evidenziato alcuni importanti punti critici nell'articolato percorso di selezione-impianto-decorso clinico dei pazienti trattati con ICD, infatti: 1) circa un quarto dei dispositivi impiantati in prevenzione primaria non è giustificato dall'evidenza clinica<sup>11</sup>, 2) quasi la metà dei pazienti con indicazione all'impianto non viene realmente impiantato<sup>12</sup>, 3) il beneficio della terapia con ICD non sembra distribuirsi omogeneamente a tutti i pazienti trattati<sup>13-15</sup>, 4) l'utilizzo degli ICD, soprattutto dopo le sostituzioni, si associa a complicanze e ad effetti indesiderati (infezioni, shock inappropriati, malfunzionamenti strutturali o acquisiti, ecc.) che riducono la qualità di vita e la sopravvivenza<sup>16-18</sup>.

Appare dunque evidente che nel quotidiano complesso processo che porta all'indicazione di impiantare o meno un ICD qualche cosa non funziona al meglio.

Attualmente per i pazienti con o senza indicazione alla resincronizzazione cardiaca le LG raccomandano l'impianto di un ICD per la prevenzione primaria della MI (classe I, livello di evidenza A) in quelli con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)  $\leq 35\%$ , in classe NYHA I-III, solo dopo aver ottimizzato la terapia medica e a condizione che l'aspettativa di vita in buona capacità funzionale sia  $\geq 1$  anno e dopo aver tenuto conto dell'età, delle comorbidità e del rapporto costo-beneficio della terapia<sup>7,8</sup>. Tutto ciò però senza fornire elementi di supporto per una più appropriata interpretazione di queste raccomandazioni quali score prognostici di sopravvivenza, aggiornati andamenti epidemiologici, informazioni dettagliate sulla frequenza ed entità degli effetti indesiderati o ragionevoli ed eticamente accettabili limiti di rapporto costo-efficacia. E senza un commento sull'abbandono della strategia di stratificazione prognostica del rischio aritmico con marcatori elettrofisiologici. Tali raccomandazioni troppo generiche e poco circostanziate possono generare incertezza e perplessità nel medico che deve garantire la terapia ottimale per il "suo paziente" e possono dunque essere una delle cause delle criticità più sopra citate. Incertezza e perplessità che possono portare a perseguire le rac-

comandazioni delle LG in modo o troppo allargato (anche con fine "difensivistico") o troppo restrittivo, con il rischio finale di portare a decisioni non ottimali.

In letteratura non mancano segnalazioni di questi dubbi<sup>13-15,19-23</sup>. In Italia, in particolare, questa condizione è stata ben documentata da due iniziative condotte dall'Area Aritmie dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). La prima, una *survey* effettuata nel 2009 sul comportamento delle Unità Operative di Cardiologia italiane riguardo all'indicazione all'impianto di ICD da cui emerge che in circa un terzo dei centri italiani i pazienti vengono impiantati senza alcuna preliminare selezione, in circa un terzo viene fatto un uso inappropriato di test strumentali per la selezione, solo nel 5% vengono usati score prognostici clinici per valutare la probabilità di sopravvivenza prima dell'impianto<sup>24</sup>. La seconda, un'inchiesta cui hanno aderito 684 cardiologi italiani, da cui emerge che il 72% di questi considera le attuali LG non sufficientemente esaurienti per risolvere i dubbi quotidiani<sup>25</sup>.

Sulla base di queste considerazioni l'ANMCO, la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) hanno ritenuto di istituire una Commissione di esperti con lo scopo di produrre un documento di consenso i cui contenuti possano essere un utile complemento e un utile mezzo per una più appropriata interpretazione delle raccomandazioni delle LG sull'indicazione all'impianto di ICD per la prevenzione primaria della MI nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra in assenza di cardiopatia geneticamente determinata.

I contenuti di questo documento non hanno dunque l'intento di sostituirsi ai suggerimenti delle LG, ma di fornire le più aggiornate conoscenze di buona pratica clinica, etica ed economica necessarie per ottenere la più appropriata selezione dei pazienti da sottoporre ad impianto di ICD.

## MORTE CARDIACA IMPROVVISA

### Definizione ed epidemiologia

Per MI si intende una morte naturale caratterizzata da improvvisa perdita di coscienza, seguita dal decesso entro 1h dall'esordio della sintomatologia, in presenza o meno di una nota patologia cronica sottostante, tale comunque da non far prevedere un esito repentino. Il limite temporale di 1h si intende dall'inizio dei sintomi all'arresto cardiaco, tale limite viene esteso a 24h in caso di morte non testimoniata<sup>26</sup>.

L'incidenza della MI nel mondo è variabile e in stretta relazione con la distribuzione della malattia coronarica dal mo-

mento che questa patologia è presente in oltre l'80% dei pazienti deceduti di MI. Nel Nord-America ed in Europa l'incidenza nella popolazione generale varia fra lo 0.5 e l'1/1000 con due picchi in rapporto all'età: nella popolazione neonatale-infantile e tra i 45 e i 74 anni e con una distribuzione che penalizza i soggetti adulti più anziani (1 caso ogni 100 000/anno per età <30 anni, 1-2 casi ogni 1000/anno per età >35 anni). In Italia i dati dello studio MONICA-OMS in Brianza ed in Friuli hanno mostrato una incidenza di MI variabile da 0.1/1000 soggetti/anno nel sottogruppo di età compresa tra 35 e 44 anni a 2.86/1000 soggetti/anno in quello di età compresa tra 65 e 74 anni<sup>26-30</sup>. Un altro picco di incidenza della MI si osserva anche tra i giovani atleti dove si manifesta in 1-3 soggetti ogni 100 000/anno<sup>31</sup>. La MI prevale nel sesso maschile dalla nascita fino ai 65 anni con un rapporto 4-7:1 rispetto al sesso femminile; successivamente tale rapporto si riduce a 2:1 a causa della minor protezione offerta dalla caduta del tasso ormonale estrogenico. Nella popolazione generale il rapporto tra MI e mortalità totale è inversamente proporzionale all'incremento dell'età; infatti per età <30 anni tale rapporto è 3:4, per età comprese tra 50 e 60 anni scende a 1:2 e a 1:3 per età tra 60 e 80 anni<sup>32</sup>. Più in particolare, nei pazienti con cardiopatia ischemica, disfunzione ventricolare sinistra ed età >80 anni il rapporto MI/morte totale è ancora più basso raggiungendo il livello di 1:4<sup>33</sup>.

### Cause di morte cardiaca improvvisa

Nella grande maggioranza dei casi la MI è dovuta a fibrillazione ventricolare (FV) o tachicardia ventricolare (TV) sostenuta che degenera in FV, in una molto minore percentuale di casi a bradiaritmia/asistolia o dissociazione elettromeccanica. La dissociazione elettromeccanica e l'asistolia generalmente si manifestano in cuori gravemente malati<sup>32</sup>. È comunque difficile poter stabilire con precisione l'aritmia che porta alla MI, poiché quella registrata al momento dell'intervento dei soccorritori non sempre è quella che ha iniziato l'evento fatale (la FV può insorgere dopo una grave bradicardia/asistolia mentre un'asistolia può essere la fase elettrica terminale di una FV o di una TV). Per l'insorgenza di una delle aritmie appena citate sono necessari: 1) un substrato (anomalia in grado di produrre un circuito di rientro anatomico o funzionale: cicatrice, ipertrofia, dilatazione, dispersione di refrattarietà e/o conduzione), 2) un fattore scatenante (ischemia acuta, insufficienza meccanica acuta o tutto ciò che può provocare perturbazione del potenziale d'azione), e 3) fattori modulanti in grado di favorire la comparsa e/o la degenerazione di un'aritmia quali disionia, ipossiemia, acidosi, influenze neuroormonali, farmaci<sup>32,34</sup>. Sebbene manchino dati sicuri sul peso dei singoli meccanismi scatenanti l'aritmia fatale, in base ai risultati degli studi autoptici e di quelli effettuati sui pazienti resuscitati da arresto cardiaco o sottoposti a monitoraggio dell'ECG, si ritiene che l'ischemia acuta sia la causa più frequentemente coinvolta nella genesi delle aritmie fatali, seguita dal substrato anatomico e in minor misura dai fattori modulanti<sup>34-37</sup>.

Nei pazienti affetti da ischemia miocardica cronica il ritmo che più frequentemente porta a MI è la TV monomorfa che può degenerare in FV, in quelli colpiti da ischemia miocardica acuta la FV, in quelli con scompenso cardiaco (SC) la TV polimorfa, mentre in quelli affetti da sindrome di Brugada o del QT lungo la TV da "torsione di punta". La dissociazione elettromeccanica o le gravi bradiaritmie si riscontrano più frequentemente in caso di embolia polmonare, malfunzionamento di protesi valvolari, tamponamento cardiaco, SC terminale, ischemia miocardica massiva<sup>32</sup>.

## Cardiopatie e morte cardiaca improvvisa

### Cardiopatia ischemica

Il 7-10% dei pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione di pompa muore ogni anno di MI<sup>38,39</sup>; in circa il 50% delle autopsie eseguite su pazienti deceduti per MI sono riscontrabili alterazioni coronariche comprendenti lesioni acute (trombosi, rottura o fissurazione di placca) in combinazione a lesioni croniche<sup>32,34,35</sup>. Su questi dati e sulla dimostrazione elettrocardiografica (monitoraggio ECG Holter, monitoraggio ECG in unità di terapia intensiva) si basa la ragionevole ipotesi di uno stretto rapporto tra ischemia e aritmia fatale in quasi la metà delle MI. Durante ischemia acuta il rischio di TV-FV inizia nel primo minuto, si riduce dopo 30 min e ricompare a distanza di ore. L'ischemia acuta e il danno da ripercussione miocardica producono acidosi e aumento intracellulare di radicali liberi, aumento dell'efflusso di K<sup>+</sup> e dell'afflusso di Ca<sup>++</sup>, riduzione del potenziale di membrana di riposo che a loro volta possono essere causa di anomalo automatismo cellulare, attività *trigger* o dispersione funzionale della conduzione/refrattarietà. La presenza di fibrosi/cicatrici dovute a pregresse necrosi rappresenta il substrato ideale per la creazione del circuito di rientro<sup>26,34,35,37</sup>.

### Cardiomiopatia dilatativa non ischemica

Il 3-5% dei pazienti con questa cardiopatia muore ogni anno di MI<sup>39-41</sup>. In tali pazienti la MI è più frequentemente dovuta a tachiaritmie ventricolari e a dissociazione elettromeccanica come conseguenza delle anomalie elettriche dovute allo stiramento cellulare (anche acuto), alla potenziale presenza di zone cronicamente ischemiche o ibernate o di fibrosi endomiocardica (per fenomeni di apoptosi) o di anomalie neuroormonali<sup>37</sup>.

### Cardiomiopatia ipertrofica

In questa cardiopatia l'incidenza di MI è circa 1%/anno, con un picco del 2-4%/anno negli adolescenti e nei bambini. Tra gli atleti di età <35 anni deceduti per MI una cardiomiopatia ipertrofica è riscontrabile nel 30% dei casi. La presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, la familiarità, l'entità dell'ipertrofia, la storia di sincope e la dilatazione sono fattori predittivi di aumentato rischio di morte. Il rischio di sviluppare aritmie letali è strettamente associato al *disarray* anatomico e alle anomalie strutturali delle miocellule (in particolare quelle dovute a mutazione della troponina T)<sup>28</sup>.

### Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

È una malattia geneticamente trasmessa caratterizzata da sostituzione fibroadiposa dei cardiomiociti del ventricolo destro (nelle forme più gravi anche del ventricolo sinistro) a causa di alterazioni della funzione dei desmosomi intercellulari. Le cicatrici che ne derivano costituiscono il substrato per macrorientri, a loro volta causa di tachiaritmie ventricolari favorite dall'attivazione adrenergica soprattutto in corso di sforzo fisico. I soggetti maggiormente a rischio di MI sono quelli giovani e dediti ad attività sportiva<sup>26,28</sup>.

### Cardiopatie aritmogene ereditarie o malattie dei canali ionici

Rispondono globalmente del 5% delle MI. Colpiscono tipicamente l'età giovanile. Tra queste: 1) la sindrome di Brugada (colpisce più frequentemente gli uomini fra la terza e la quinta decade, nel sonno o in condizioni di riposo); 2) le sindromi del QT lungo (la forma LQT1 è maggiormente coinvolta in occa-

sione di sforzi fisici, la forma LQT2 in condizioni di stress emotivo e la forma LQT3 a riposo); 3) la sindrome del QT corto; 4) la TV polimorfa catecolaminergica (aritmia indotta da stress fisico e legata alle alterazioni del controllo del calcio intracellulare)<sup>26,28</sup>.

#### **Fibrillazione ventricolare idiopatica, "early repolarization", "trigger activity"**

Anche dopo i più accurati esami *pre-* e *post-mortem* in molti casi la causa della MI resta sconosciuta<sup>30</sup>. Recentemente alcuni autori<sup>42</sup> hanno segnalato che il quadro elettrocardiografico tipo "early repolarization" sia significativamente più presente nei pazienti sopravvissuti a FV idiopatica.

#### **Altre cardiopatie**

Cardiopatie congenite anche dopo correzione chirurgica (tetralogia di Fallot in associazione ad allargamento del QRS, trasposizione corretta dei grossi vasi); ipertensione polmonare; forme infiltrative, infiammatorie, degenerative possono associarsi a MI<sup>26</sup>.

### **EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ELETTRICA PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

È nel 1970 che è stata pubblicata per la prima volta l'idea di un nuovo approccio alla prevenzione della MI mediante ICD e il primo impianto sull'uomo è stato effettuato nel febbraio 1980 al Johns Hopkins Hospital di Baltimora. Frutto della geniale intuizione del dr. Mirowski, il primo defibrillatore era piuttosto ingombrante, pesava 250 g, era impiantato in sede addominale, necessitava di toracotomia per l'applicazione degli elettrodi con *patch* epicardici e non era programmabile. Dopo 500 impianti, nel 1985 la Food and Drug Administration ne ha approvato l'uso nell'uomo. Tra il 1980 ed il 1990 lo sviluppo tecnologico ha semplificato l'impianto e migliorato l'efficacia del dispositivo: è divenuto possibile erogare shock sincroni bifasici, gli elettrodi endocardici hanno consentito di abbandonare la toracotomia, l'impianto è diventato possibile a livello sottocutaneo pettorale, sono state aggiunte alcune funzioni quali la stimolazione antibradicardica e le terapie antitachicardiche pre-shock.

L'introduzione nella pratica clinica dell'ICD è stata accolta con grande scetticismo dalla comunità medica e solo dopo la pubblicazione dei risultati relativi a follow-up di oltre 10 anni si è avvertita la necessità di trial clinici randomizzati e controllati per valutare il reale vantaggio offerto dall'utilizzo degli ICD rispetto alla terapia medica convenzionale. L'AVID<sup>43</sup> è stato il primo studio ad essere pubblicato (1997); effettuato per la prevenzione secondaria della MI, ha arruolato pazienti resuscitati da FV o con TV sostenuta; i pazienti sono stati randomizzati a impianto di ICD o a terapia farmacologica antiaritmica. Questo primo studio ha dimostrato una riduzione relativa di mortalità nel gruppo trattato con ICD rispetto al gruppo trattato con la sola terapia medica pari al 39% a 1 anno, 27% a 2 anni e 31% a 3 anni. A risultati meno eclatanti è giunto il CIDS<sup>44</sup> in un'analoga popolazione, con una riduzione a 3 anni del 20% del rischio relativo di mortalità totale e del 33% del rischio di MI. Nello studio CASH<sup>45</sup> i pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco per aritmia ventricolare documentata sono stati randomizzati in quattro gruppi: ICD, amiodarone, sotalolo e propafenone. Il gruppo ICD ha visto una riduzione del rischio relativo di morte

totale del 24% rispetto all'amiodarone e al sotalolo. Nello stesso periodo anche gli studi effettuati per dimostrare l'efficacia dell'ICD per la prevenzione primaria della MI hanno uniformemente mostrato risultati in favore di questa terapia. Nello studio MADIT-II<sup>2</sup>, che ha arruolato pazienti con infarto miocardico dopo 3 settimane dall'evento acuto, TV manifesta o inducibile e non sopprimibile con terapia farmacologica e FEVS  $\leq 35\%$ , il gruppo ICD ha mostrato una significativa riduzione della MI e della mortalità totale rispetto al gruppo in terapia convenzionale. Simili benefici clinici sono emersi dallo studio MUSTT<sup>5</sup>, in cui si ipotizzava che la terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) con stimolazione ventricolare programmata potesse ridurre la MI in pazienti con pregresso infarto miocardico, FEVS  $\leq 40\%$  e TV non sostenuta. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a SEF e quelli in cui è stata indotta una qualsiasi forma di TV sostenuta sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento SEF-guidato: terapia antiaritmica ottimale combinata (amiodarone/sotalolo e ICD) e terapia medica convenzionale. A 5 anni l'incidenza di MI è risultata significativamente più bassa nel gruppo in terapia antiaritmica combinata (25%) rispetto a quella del gruppo trattato con terapia convenzionale (32%). Dopo pochi anni lo studio MADIT-II<sup>3</sup> ha dimostrato il beneficio della terapia con ICD rispetto alla terapia medica ottimale in pazienti con pregresso infarto miocardico e FEVS  $\leq 30\%$  con una riduzione relativa della mortalità totale del 31%. Unica voce discorde nel coro unanime dei consensi all'uso dell'ICD, è stato il CABG Patch Trial<sup>4</sup> in cui l'impianto di ICD a scopo profilattico in pazienti con ridotta FEVS e anomalie al *signal averaged* ECG, sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico in regime d'elezione, non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza (è tuttavia necessario ricordare che l'alta mortalità nel gruppo ICD era in parte legata alle conseguenze dell'impianto stesso).

Dopo circa un ventennio dal primo impianto di ICD, la combinazione di queste forti evidenze clinico-scientifiche ha permesso l'inserimento della terapia con ICD nelle LG con un elevato livello di raccomandazione. Rapidamente le indicazioni all'impianto di ICD in prevenzione primaria sono state estese a pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra indipendentemente dall'eziologia della cardiopatia sottostante. I risultati che hanno portato a questa ulteriore estensione delle indicazioni all'utilizzo dell'ICD sono riconducibili allo studio SCD-HeFT<sup>1</sup> che ha arruolato pazienti con FEVS  $< 35\%$ , in classe funzionale NYHA II-III. Il gruppo di pazienti randomizzati a ICD ha beneficiato di una riduzione relativa del 23% di mortalità totale.

L'associazione dell'ICD alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) ha modificato ulteriormente l'approccio al paziente con insufficienza ventricolare sinistra, consentendo di migliorarne non solo la qualità di vita, ma anche la sopravvivenza. Il MIRACLE ICD<sup>46</sup> ed il COMPANION<sup>6</sup> hanno dimostrato che pazienti in classe NYHA III-IV, con QRS largo, trattati con CRT più ICD, non solo migliorano dal punto di vista funzionale, ma presentano un rischio significativamente più basso di mortalità e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Dati a favore dell'uso dell'ICD associato alla CRT, anche nelle classi di pazienti meno avanzate dal punto di vista clinico e funzionale, sono stati nuovamente confermati nel recente studio MADIT-CRT<sup>47</sup> (pazienti con FEVS  $\leq 30\%$ , in classe NYHA I-II, con QRS  $> 130$  ms) e nello studio RAFT<sup>48</sup> (pazienti con FEVS  $< 30\%$ , in classe NYHA II-III, con QRS  $> 120$  ms).

La continua evoluzione tecnologica ha apportato importanti migliorie agli odierni ICD, in termini sia di ridotte dimen-

sioni e peso che di funzioni accessorie automatiche (autodeterminazione della soglia di cattura e di sensing, autodeterminazione del corretto funzionamento dei cateteri, ecc.). Inoltre, oggi la maggior parte degli ICD può essere sorvegliata a distanza attraverso sistemi di controllo remoto capaci di fornire utili indicazioni su numerosi parametri clinici ed elettrici (insorgenza di aritmie, variazioni di impedenza transtoracica, difetti di pacing e/o sensing, scarica del generatore, ecc.) che consentono la tempestiva ottimizzazione della terapia farmacologica e soprattutto permettono di conoscere le caratteristiche fisiopatologiche di ciascun paziente nella vita reale. Inoltre, le tecnologie presenti nei moderni dispositivi (algoritmi di riconoscimento delle aritmie per discriminare tra forme sopraventricolari e ventricolari, estrema versatilità di programmazione dei parametri durante il follow-up) consentono di ridurre in maniera significativa l'incidenza di scariche inappropriate, di migliorare gli esiti della terapia e la durata dei dispositivi stessi. A questo proposito, numerosi e recenti sono gli studi che dimostrano i vantaggi forniti da una più adeguata programmazione: in particolare gli studi PainFREE<sup>49</sup> e PITAGORA ICD<sup>50</sup>, che hanno dimostrato che l'uso della stimolazione antitachicardica è particolarmente efficace nel terminare episodi di TV rapida riducendo la necessità di ricorrere all'erogazione degli shock. Recentemente altri studi, quali il PREPARE<sup>51</sup> e il RELEVANT<sup>52</sup>, hanno dimostrato che la programmazione di più lunghi intervalli di riconoscimento delle TV ad alta frequenza consente a un'elevata percentuale di tali aritmie di autoestinguersi e, quindi, di ottenere una notevole riduzione degli shock non necessari, senza diminuire il profilo di sicurezza del paziente. Infine, nel panorama dell'evoluzione dell'ICD, l'ultima frontiera è rappresentata dal defibrillatore sottocutaneo. Si tratta di un sistema che non prevede l'inserzione di cateteri transvenosi e che porta, a parità di efficacia antiaritmica, i vantaggi di ridurre ulteriormente l'incidenza delle complicanze periprocedurali dell'impianto, di facilitare le procedure di impianto ed espianto, di ridurre o eliminare del tutto la necessità di utilizzo della radioscopia per il posizionamento degli elettrocateri (di questo si parlerà in dettaglio più avanti nel paragrafo "Prospettive").

### **IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE CLINICA NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEL RISCHIO DI MORTE NEI PAZIENTI CON GRAVE DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA**

Nei pazienti con SC o grave disfunzione ventricolare sinistra oltre 100 singoli parametri clinici, funzionali, ormonali ed emodinamici sono risultati significativi predittori di aumentata mortalità. Purtroppo nessuno di essi, né altri di natura elettrica, è risultato in grado di discriminare con buon potere predittivo la componente aritmica da quella non aritmica. In seguito a tale evidenza, a partire dal 2008, le LG europee sulla terapia elettrica dello SC hanno sostanzialmente modificato la rotta da seguire per la selezione dei pazienti candidabili a tale terapia<sup>8</sup>. Nel suddetto documento, infatti, vengono identificati come criteri per l'impianto di ICD oltre alla classe funzionale NYHA, alla FEVS e alla terapia medica ottimizzata anche l'aspettativa di vita >1 anno. Il criterio di un'aspettativa di vita >1 anno, indipendente dal tipo di mortalità, cardiovascolare o non cardiovascolare, aritmica o non aritmica, deriva da tre osservazioni strettamente correlate: la prima è che nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD per la prevenzione primaria della MI il be-

neficio in termini di numero di pazienti necessari per salvare una vita migliora proporzionalmente oltre l'anno di follow-up; la seconda è che il follow-up ad 8 anni dello studio MADIT-II ha dimostrato come le curve di sopravvivenza iniziano a divergere significativamente solo dopo 1 anno dall'impianto; la terza è che la terapia con ICD diventa economicamente attraente se la sopravvivenza del paziente impiantato è di almeno 3 anni<sup>53-55</sup>. Pertanto, individuare i pazienti con sopravvivenza >1 anno ha una ricaduta sia clinica che farmaco-economica. Dal punto di vista clinico, l'efficacia di una terapia di prevenzione della MI può realizzarsi solamente escludendo la mortalità per altre cause che, peraltro, essendo caratteristica dei pazienti più compromessi, tende a presentarsi nel primo anno dopo l'impianto<sup>56</sup>. Dal punto di vista farmaco-economico, il costo dell'impianto viene ammortizzato in termini di vite salvate solo in una popolazione di pazienti con una sopravvivenza >1 anno.

Nella pratica clinica, numerosi registri osservazionali hanno riportato sia un sotto-utilizzo che un sovra-utilizzo dell'ICD in base alle raccomandazioni delle LG<sup>11,12</sup>. Sebbene, questi registri non siano stati disegnati per valutare l'impatto della valutazione del rischio di morte sull'indicazione all'impianto di pazienti eleggibili, tutti hanno evidenziato uno stretto rapporto tra tipo di scelta, età avanzata e carico di comorbidità. Il peso di queste due ultime variabili nel complesso processo decisionale di impiantare o meno un paziente eleggibile secondo le LG, sta dunque assumendo un ruolo sempre più importante. Da qui la necessità di possedere ulteriori e più specifici criteri di selezione.

### **Perché utilizzare modelli multiparametrici**

Dal punto di vista metodologico è presumibile che modelli multivariati abbiano una maggiore predittività del rischio, questo grazie alla combinazione di diverse informazioni derivanti da più fattori<sup>57</sup>. Sulla scorta di tale presupposto vari punteggi (score) sono stati proposti al fine di predire la mortalità a medio termine. Questi modelli possono essere suddivisi in due gruppi, quelli che sono stati derivati da popolazioni in cui è stata valutata l'efficacia dell'ICD sulla mortalità in prevenzione primaria e quelli derivati dalla popolazione generale affetta da SC. Al primo gruppo appartengono i modelli derivati da studi come il MADIT-II<sup>58</sup> e il MUSTT<sup>59</sup>. In entrambi i modelli sono state individuate variabili cliniche che sono state inserite in un modello multivariato di mortalità totale a distanza (da 1 a 4 anni) sintetizzato da un punteggio sulla base del numero delle variabili disponibili. Alcuni dei limiti metodologici degli score derivati dalla popolazione di un singolo studio appaiono evidenti. Primo, la selezione di molte variabili spesso strettamente correlate tra loro (FEVS, classe funzionale NYHA, età, ecc.), a fronte di un numero di eventi non particolarmente elevato, indebolisce la robustezza metodologica del modello, soprattutto nel discriminare la modalità di morte. Secondo, la popolazione dalla quale viene estrapolato il modello (coorte di derivazione) è frutto di una selezione in base ai criteri di inclusione dello studio che stratifica i pazienti entro una predefinita fascia di rischio. Terzo, la mancanza di una coorte di validazione su una popolazione esterna rende il modello non trasferibile alla popolazione generale di pazienti con SC<sup>60</sup>. Più recentemente Kramer et al.<sup>61</sup> hanno derivato un nuovo score su una coorte indipendente di 2717 pazienti sottoposti ad impianto di ICD riferiti a tre diversi centri di impianto, includendo 4 variabili cliniche facilmente acquisibili. Questo studio ha evidenziato un rischio relativo di mortalità ad 1 anno (18%) 4 volte superiore per pazienti con un punteggio >3. Al secondo gruppo appartengono modelli che, per la loro

metodologia statistica, possiamo considerare tra i più validi, quali il Seattle Heart Failure Model (SHFM), il MUSIC Risk score, il CVM-HF index (CardioVascular Medicine Heart Failure), il 3C-HF score (Cardiac and Comorbid Conditions Heart Failure), il MEC-KI score (Metabolic Exercise test data Combined with cardiac and Kidney Indexes) e, infine, il MAGGIC score (Tabella 1)<sup>62-67</sup>. Tra questi il SHFM e il 3C-HF sono gli unici score validati specificatamente in sottogruppi di pazienti con indicazione a terapia elettrica e quindi verranno descritti nel dettaglio.

### Seattle Heart Failure Model

Il SHFM è stato derivato dalla popolazione dello studio PRAISE e successivamente validato sui dati di tre altri studi e due registri per un totale di 9942 pazienti con SC di età tra 14 e 100 anni, appartenenti a tutte le classi funzionali NYHA, prevalentemente con disfunzione sistolica. L'accuratezza diagnostica del modello che permette di valutare la probabilità di sopravvivenza da 1 a 3 anni è risultata discreta in tutti questi gruppi, con un'area sotto la curva (AUC) globale dalle curve ROC per la sopravvivenza ad 1 anno di 0.73 e con elevate correlazioni tra sopravvivenza predetta ed osservata<sup>62</sup>. Modelli come il SHFM, aumentando in maniera significativa la numerosità della popolazione e, quindi, il numero degli eventi al follow-up, permettono sicuramente una analisi multivariata più consistente riducendo il rischio di *overfitting*. Tuttavia, essendo essi derivati e validati su pazienti arruolati nei trial, quindi in soggetti relativamente giovani, prevalentemente di sesso maschile e privi di comorbilità significative, presentano limiti di trasferibilità alle popolazioni ambulatoriali e afferenti alla pratica clinica quotidiana. Recentemente il SHFM è stato validato su pazienti con indicazione ad impianto di ICD e/o CRT in due studi. In entrambi la capacità predittiva di tale score è stata stimata su un gruppo di circa 400 pazienti ambulatoriali sottoposti ad impianto di CRT/CRT-D ottenendo un'AUC di 0.74 e 0.78, rispettivamente<sup>68,69</sup>.

Sebbene la validazione di un modello prognostico ampiamente utilizzato, come il SHFM, sui pazienti candidati a terapia elettrica rappresenti un notevole passo avanti in termini di riproducibilità nella stratificazione prognostica di questa categoria di pazienti, alcuni limiti vanno a nostro avviso sottolineati. In primo luogo il follow-up dei pazienti già impiantati con un ICD potrebbe essere influenzato dalla presenza del dispositivo stesso (shock inappropriati, ecc.); secondo, l'età media dei pazienti inclusi in questi studi è piuttosto bassa ( $61 \pm 12$  anni), ciò solleva qualche perplessità circa l'affidabilità della stima in contesti "comunitari" caratterizzati da popolazioni più anziane con maggiore incidenza di comorbilità.

Al fine di aumentare la consistenza e la trasferibilità della stima del rischio di morte nel singolo paziente, sono stati costruiti alcuni modelli derivati in cui è stato incluso il peso di variabili e comorbilità non rappresentate nel profilo epidemiologico dei pazienti inclusi nei trial clinici.

### Cardiac and Comorbid Conditions Heart Failure

Il 3C-HF score ha cercato di superare i limiti dei modelli precedentemente discussi, essendo stato derivato da una popolazione ambulatoriale con caratteristiche (in termini di età e prevalenza di comorbilità) più aderenti alla realtà epidemiologica della pratica quotidiana. Esso è basato su 11 variabili, di cui 6 relative alle condizioni cardiache, 4 alle comorbilità e una all'età. Nella validazione del 3C-HF score, per la prima volta, è stata valutata l'efficacia di un modello nel predire la mortalità ad 1 anno in

un sottogruppo di 1138 pazienti eleggibili ma non impiantati con ICD, ottenendo una buona *performance* (AUC 0.82)<sup>65</sup>.

Il 3C-HF score permette di discriminare efficacemente i pazienti in tre classi di rischio rispetto alla probabilità di morire a 1 anno: rischio basso, intermedio e molto elevato. Nelle classi di rischio elevato le cure palliative sono forse da preferirsi ad un atteggiamento terapeutico più aggressivo compreso quello dell'impianto di ICD. Il limite più importante di questo studio è che la predittività è stata calcolata esclusivamente a 1 anno.

In conclusione, la stratificazione prognostica del rischio di morte a 1 anno e oltre nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra candidati ad impianto di ICD rappresenta uno degli aspetti fondamentali del *management* del paziente. Fino ad ora, nella pratica clinica quotidiana, tale stratificazione si è basata generalmente sulla valutazione soggettiva del singolo medico in funzione delle proprie conoscenze e della propria esperienza maturata. È evidente, come tale valutazione sia soggetta a importanti limiti. I modelli prognostici attualmente disponibili vanno a colmare questa lacuna e ci danno la possibilità di effettuare una stratificazione prognostica più oggettiva e riproducibile. Ne si consiglia pertanto l'uso sistematico.

## STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA CON METODI NON INVASIVI DEL RISCHIO DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Molte energie sono state dedicate, sin dagli anni '80, allo sviluppo di metodologie in grado di identificare la presenza dei fattori capaci di individuare quei soggetti con cardiopatia strutturale senza storia di tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita a rischio di MI. Nonostante l'ampio spettro di informazioni ottenibili da tecniche sempre più sofisticate, al momento attuale a nessuna di tali informazioni, esclusa la FEVS, è stata riconosciuta un'efficacia tale da promuoverne l'implementazione nella pratica clinica.

I limiti delle nostre conoscenze in termini di stratificazione prognostica del rischio di MI ed i limiti stessi della pratica corrente fondata sull'uso della FEVS depressa come unico fattore identificativo di un elevato rischio aritmico sono stati largamente dibattuti tanto che in letteratura si continua a sostenere la necessità di proseguire la ricerca in tale ambito<sup>70,71</sup>.

È pertanto utile definire alcune delle criticità inerenti al problema della stratificazione del rischio.

Da un punto di vista ideale, un predittore di rischio aritmico dovrebbe essere in grado di identificare quei soggetti che, in un arco temporale definito (ad es. 2-5 anni), debbano effettivamente incorrere in una tachiaritmia ventricolare pericolosa per la vita. Questo assunto, che presuppone di considerare l'"aritmogenicità" come una variabile dicotomica (presente/assente), non trova riscontro neanche nel caso delle malattie aritmogene ereditarie di tipo monogenico quali la sindrome del QT lungo o la sindrome di Brugada, in cui i portatori di una stessa variante genetica non necessariamente incorreranno in un medesimo evento sfavorevole. A maggior ragione, nel contesto di malattie complesse, multifattoriali, quali l'aterosclerosi coronarica, la molteplicità dei fattori che concorrono a determinare la suscettibilità aritmica non può essere espressa in un'unica caratteristica identificata da una o due variabili dicotomiche. Nel contesto della stratificazione del rischio aritmico, pertanto, la definizione di un'augmentata (o diminuita) probabilità di evento si deve logicamente fondare sull'analisi di più fattori.

**Tabella 1.** Score prognostici di sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco.

Tipo score	Coorte di determinazione	Coorte di validazione	Variabili	Outcome	AUC
Singoli trial clinici (ICD in prevenzione primaria)					
MADIT-II <sup>58</sup>	Popolazione dello studio	Assente	Età, creatinemia, QRS, FEVS, classe NYHA, FA	Mortalità totale	ND
MUSTT <sup>59</sup>	Popolazione dello studio	Assente	Età, digossina, BBS, FEVS, TVNS	Mortalità totale	ND
Popolazione generale con SC SHFM <sup>62</sup>	PRAISE	ELITE 2, Val-HeFT, RENAISSANCE, IN-CHF	Terapia anti-SC, eziologia ischemica, classe NYHA, pressione arteriosa, FEVS, QRS, presenza di dispositivo	Mortalità totale	0.73
MUSIC Risk score <sup>63</sup>	Pazienti ambulatoriali	Assente	Progresso evento vascolare, dimensioni atrio sinistro, FEVS, FA, BBS, TVNS, BPV, sodiemia, NT-proBNP, troponina serica	Mortalità totale	0.76
CVM-HF index <sup>64</sup>	Pazienti in dimissione Pazienti ambulatoriali Pazienti domiciliari	Pazienti in dimissione Pazienti ambulatoriali Pazienti domiciliari	Classe NYHA, no BB/inibitori RAS, FEVS, valvulopatia, FA	Mortalità totale	0.84
3C-HF score <sup>65</sup>	Pazienti in dimissione Pazienti ambulatoriali	Pazienti in dimissione Pazienti ambulatoriali	Classe NYHA, no BB/inibitori RAS, FEVS, valvulopatia severa, FA, IRC, diabete complicato, anemia, ipertensione	Mortalità totale	0.82
MECKI score <sup>66</sup>	Pazienti ambulatoriali	Solo interna ( <i>bootstrapping</i> )	VO <sub>2</sub> picco, VE/VC <sub>02</sub> , Hb, sodiemia, MDRD	Mortalità/trapianto urgente	0.80
MAGGIC <sup>67</sup>	30 trial clinici e registri	Solo interna ( <i>bootstrapping</i> )	Età, sesso maschile, BPCO, fumo, diabete, BMI, classe NYHA, FEVS, creatinemia, diagnosi recente di SC, no BB/inibitori RAS	Mortalità a 1-3 anni	Good calibration

AUC, area sotto la curva; BB, betabloccanti; BBS, blocco di branca sinistra; BMI, indice massa corporea; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; BPV, battiti prematuri ventricolari; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; Hb, emoglobina; ICD, defibrillatore impiantabile; IRC, insufficienza renale cronica; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; ND, non disponibile; NT-proBNP, porzione N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale; NYHA, New York Heart Association; RAS, sistema renina-angiotensina; SC, scompenso cardiaco; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; VE/VC<sub>02</sub>, rapporto tra ventilazione minuto e anidride carbonica espirata; VO<sub>2</sub>, consumo di ossigeno.

Un'ulteriore complessità è rappresentata dal fatto che, la maggior parte, se non tutti, i predittori di rischio aritmico contribuiscono anche al rischio di eventi non aritmici. L'utilità di ciascun predittore dipende dall'entità della relazione fra rischio aritmico e non aritmico in una determinata popolazione. Questo problema, dettagliatamente analizzato nel contesto della cardiopatia ischemica<sup>72</sup>, assume una rilevanza ancora maggiore in presenza di SC e in presenza di comorbidità che, partecipando al rischio di eventi non aritmici (rischio competitivo) possono modificare la relazione fra rischio aritmico ed eventi<sup>73</sup>. Alcune analisi retrospettive nell'ambito dei trial di prevenzione primaria hanno evidenziato il ruolo determinante di alcune caratteristiche cliniche. Ad esempio, nello studio MADIT-II i pazienti con insufficienza renale di grado avanzato rappresentavano un sottogruppo a rischio elevato di mortalità (50% a 2 anni) nei quali l'impianto dell'ICD non conferiva nessun beneficio. Nei restanti pazienti, 5 semplici fattori clinici (classe NYHA >II, età >70 anni, presenza di fibrillazione atriale, azotemia >26 mg/dl, durata del QRS >120 ms) permettevano di definire uno score di rischio ed identificare pazienti cui l'ICD conferiva differenti livelli di beneficio<sup>58</sup>.

Infine, il rischio non può essere identificato come una caratteristica fissa ed inalterabile nel tempo. Quale sia l'estensione temporale della predizione offerta da ciascun fattore di rischio rimane un ambito ancora poco conosciuto. Il concetto della dinamicità del rischio aritmico si basa sull'ipotesi che il rimodellamento post-infartuale, le proprietà anatomiche delle aree cicatriziali, le alterazioni del substrato anatomico ed elettrofisiologico siano processi attivi per cui il potere predittivo dei relativi indicatori può variare nel tempo.

Queste considerazioni impongono la necessità di una rivisitazione dell'intera problematica della stratificazione non invasiva del rischio aritmico sia in termini di modalità applicative che in termini di valutazioni statistiche.

La Tabella 2 illustra una serie di fattori di rischio riconosciuti nel determinismo delle aritmie ventricolari potenzialmente fatali nei soggetti con cardiopatia strutturale e le metodiche o i parametri utilizzati per la loro identificazione. Fra tali fattori di rischio, a parte gli indici (sia strumentali che clinici) di danno miocardico, l'analisi dell'alternanza dell'onda T e l'analisi del bilancio simpato-vagale presentano una consolidata letteratura<sup>74-77</sup> e offrono prospettive di applicazioni future.

**Tabella 2.** Test non invasivi utilizzabili per determinare il rischio di morte cardiaca improvvisa.

Fattore di rischio	Tecnica o misura
Estensione del danno miocardico	FEVS, BNP, VO <sub>2</sub> picco, classe NYHA
Alterata conduzione miocardica	SAECG, durata del QRS
Alterata dispersione della ripolarizzazione	Intervallo QT, dispersione del QT, alternanza dell'onda T
Alterato bilancio simpato-vagale	Variabilità della frequenza cardiaca, sensibilità barocettiva, turbolenza della frequenza cardiaca
Instabilità elettrica	BPV, TVNS

BNP, peptide natriuretico cerebrale; BPV, battiti prematuri ventricolari; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NYHA, New York Heart Association; SAECG, *signal-averaged* ECG; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; VO<sub>2</sub>, consumo di ossigeno.

ra<sup>74-77</sup> e offrono prospettive di applicazioni future. Fra le misure di bilancio simpato-vagale, un particolare interesse riveste la turbolenza della frequenza cardiaca, che fornisce una stima indiretta della sensibilità barocettiva. Una registrazione ECG secondo Holter di 24h può pertanto offrire, accanto alla definizione del *pattern* aritmico spontaneo, una valutazione ad ampio spettro del profilo autonomo (in termini sia di misure di variabilità RR che di analisi della sensibilità barocettiva). La capacità predittiva di vari indici non invasivi verso l'evenienza di eventi aritmici potenzialmente trattabili con un ICD è stata valutata nel recente studio CARISMA<sup>76</sup> in 312 soggetti con FEVS <40%. Accanto ad una valutazione del rischio che comprendeva l'analisi della variabilità RR, della turbolenza della frequenza cardiaca e dell'alternanza dell'onda T, i pazienti venivano sottoposti ad un impianto di *loop recorder* per documentare gli eventi aritmici nel corso di un follow-up di 24 mesi. In questo studio le misure di variabilità RR risultavano il più forte predittore di FV o TV monomorfa sostenuta. È interessante notare, inoltre, che la FEVS non forniva invece informazioni aggiuntive sul rischio aritmico.

È importante sottolineare che, quando considerati singolarmente, sia gli indici di bilancio simpato-vagale sia l'alternanza dell'onda T presentano valori di sensibilità, specificità, potere predittivo positivo e negativo sostanzialmente sovrapponibili a quello offerto dalla FEVS.

Il problema è quindi di definire il valore di queste misure quando utilizzate in combinazione alla FEVS: 1) nell'ambito della FEVS depressa per incrementarne il potere predittivo negativo e quindi identificare i pazienti a basso rischio di eventi e 2) nell'ambito della FEVS conservata per incrementarne il potere predittivo positivo e quindi identificare i soggetti a rischio più elevato.

Ad esempio, lo studio ALPHA<sup>74</sup>, in soggetti affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica, in classe NYHA II-III e FEVS ≤40%, ha dimostrato che l'analisi dell'alternanza dell'onda T è dotata di un elevato potere predittivo negativo. Infatti la mortalità annua è risultata dell'1.2% nella popolazione con test dell'alternanza dell'onda T negativo. Questi risultati sono di tutto riguardo in quanto permetterebbero di evitare impianti inappropriati di ICD andando incontro alle esigenze di limitare da una parte i costi e dall'altra le complicazioni che nel caso degli ICD non sono trascurabili. Una più recente metanalisi effettuata su 5 studi prospettici per un totale di 2883 pazienti ha mostrato che in quelli con FEVS ≤35% la negatività del test dell'alternanza dell'onda T consente di identificare una popolazione con un rischio di MI a 2 anni limitato allo 0.9%<sup>77</sup>.

Nello studio REFINE<sup>78</sup>, in cui sono stati inclusi pazienti con pregresso infarto miocardico e FEVS relativamente preservata (<50%), la combinazione di alternanza dell'onda T, turbolenza della frequenza cardiaca e FEVS ha presentato una capacità predittiva (AUC combinata 0.74) superiore a quella della FEVS (AUC 0.62), dell'alternanza dell'onda T (AUC 0.62) e della turbolenza della frequenza cardiaca (AUC 0.66) da sole.

In una revisione della letteratura in cui sono stati combinati i risultati della stratificazione prognostica non invasiva ottenuti da 54 studi, i pazienti con FEVS depressa potevano essere ulteriormente stratificati in differenti livelli di rischio. In particolare, il rischio di morte o eventi aritmici maggiori a 2 anni risultava basso (<5%) nei pazienti che non mostravano alcun parametro alterato, intermedio in quelli che presentavano alterazioni in uno e due parametri ed elevato (>60%) in coloro che presentavano tutti i parametri alterati<sup>79</sup>.



In conclusione, sebbene questi dati non sempre si riferiscano a coorti di pazienti che aderiscono alle attuali LG di trattamento, è evidente che le misure di rischio di MI non invasive appena citate, pur con significativi limiti, possono aggiungere utili informazioni alla sola determinazione del rischio di morte totale ottenibile con la FEVS. L'elevato valore predittivo negativo di queste misure dovrebbe essere utilizzato, insieme agli altri score prognostici clinici (vedi paragrafi precedenti e successivi) per contribuire a identificare sottogruppi di pazienti a rischio di MI molto basso in cui poter evitare l'impianto di un ICD.

### STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEL RISCHIO DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA MEDIANTE STUDIO ELETTROFISIOLOGICO

I pazienti con cardiomiopatia ischemica ed idiopatica, grave disfunzione ventricolare sinistra e assenza di tachiaritmie ventricolari spontanee rappresentano le popolazioni a maggior rischio di morte cardiaca totale ed improvvisa. L'incidenza di MI in questi gruppi di pazienti è attualmente inquadrabile tra il 3% e il 10%/anno<sup>38-41</sup>. Percentuale particolarmente elevata che suggerisce la necessità di stratificare al meglio quei pazienti che sono a maggior rischio, a più breve termine.

A questo scopo negli anni passati è stato proposto lo SEF che, mediante la tecnica della stimolazione ventricolare programmata, consente di valutare la presenza di irritabilità ventricolare. Questo procedimento basa il suo razionale su alcuni punti: 1) in presenza di un reale o potenziale circuito di rientro (cicatrice infartuale, fibrosi, dispersione di refrattarietà e/o di conduzione) l'erogazione di extrastimoli programmati durante il ciclo cardiaco può indurre una tachiaritmia ventricolare sostenuta, 2) l'inducibilità di una tachiaritmia ventricolare sostenuta potrebbe consentire di identificare pazienti a più alto rischio di MI, e 3) la non reinducibilità di una tachiaritmia ventricolare dopo terapia medica antiaritmica specifica (cosiddetta "terapia elettro-guidata") potrebbe ridurre il rischio di MI<sup>80-84</sup>. I risultati degli studi effettuati negli anni '80-'90 hanno ben presto indotto a rinunciare all'applicazione della metodica per l'incapacità di soddisfare il terzo punto. Infatti da questi studi è chiaramente apparso che la non reinducibilità di tachiaritmie ventricolari sostenute dopo terapia medica elettro-guidata non garantisce una soddisfacente protezione dal rischio di MI. Il motivo di ciò risiedeva più che nella limitata sensibilità/specificità predittiva della metodica, nella scarsa efficacia e, ancor peggio, nell'effetto proaritmico di alcuni farmaci antiaritmici utilizzabili<sup>84-86</sup>. Con l'inizio dell'era dell'ICD lo SEF è stato allora proposto per selezionare i pazienti da sottoporre ad impianto di ICD. Alla fine degli anni '90 due importanti studi il MADIT-I<sup>2</sup> e il MUSTT<sup>5,85</sup> hanno mostrato che i pazienti con cardiopatia ischemica, ridotta FEVS, TV non sostenuta spontanea e inducibilità di tachiaritmie ventricolari sostenute ricevono un sicuro beneficio dall'impianto di un ICD rispetto alla sola terapia medica. In questi pazienti la riduzione relativa della morte variava tra il 50% e il 54% (MADIT-I: hazard ratio [HR] 0.46, p=0.009; MUSTT: HR 0.49, p=0.001). Purtroppo da questi stessi studi è emerso anche che il contributo dello SEF alla selezione è limitato in quanto il valore predittivo negativo del risultato era solo dell'88% a 2 anni. In pratica su 100 pazienti non inducibili 12 potevano avere ugualmente una MI entro 2 anni. Una successiva sottoanalisi dello studio MUSTT e l'analisi dei dati riguardanti i risultati dello SEF nei pazienti dello studio MADIT-II

hanno poi chiarito definitivamente il motivo dei limiti di questa metodica in questo tipo di pazienti. Il motivo risiede fondamentalmente nel fatto che nei pazienti arruolati l'inducibilità di una TV sostenuta assume un significato prognostico differente in rapporto al grado di disfunzione ventricolare sinistra. Infatti, nei soggetti con FEVS  $\leq 30\%$  l'inducibilità rappresenta una risposta aspecifica sia per MI che per eventi aritmici maggiori (TV sostenuta, arresto cardiaco rianimato). In questi soggetti solo l'induzione di una TV sostenuta monomorfa riesce ad assumere significato prognostico, sebbene limitato, poiché consente di predire solo un più elevato rischio di sviluppare TV sostenuta. Al contrario, nei pazienti con FEVS compresa tra 30% e 40% l'inducibilità di una TV sostenuta consente di identificare un sottogruppo a più alto rischio di eventi aritmici maggiori (60% per FEVS  $\geq 30\%$  contro 40% per FEVS  $< 30\%$ )<sup>87,88</sup>. Oggi dunque vi è un comune accordo nel ritenere che tra i pazienti con cardiopatia ischemica e FEVS  $\leq 30\%$  lo SEF non è indicato per selezionare i pazienti da sottoporre all'impianto di ICD per la prevenzione primaria della MI. L'impiego dello SEF può essere utile invece in quelli con cardiopatia ischemica, FEVS compresa fra 30% e 40% e con TV non sostenuta spontanea<sup>89,90</sup>.

Lo SEF a scopo prognostico riveste un ruolo ancora minore nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Infatti, sebbene i risultati degli studi effettuati su questo tipo di pazienti non siano univoci, vi è sicuramente una prevalenza di quelli che mostrano che l'inducibilità di una tachiaritmia ventricolare sostenuta è bassa e rappresenta una risposta poco riproducibile e del tutto aspecifica che non consente di selezionare sottogruppi di pazienti a maggiore o minore rischio sia di MI che di TV sostenuta<sup>91-95</sup>.

Queste considerazioni sono state recepite dalle LG ACC/AHA/ESC 2006 e riprese dalle LG AIAC 2011 che pongono rispettivamente in classe IIa e in classe I (livello di evidenza B) l'esecuzione dello SEF per la stratificazione del rischio in pazienti con pregresso infarto miocardico, TV non sostenuta e FEVS  $\leq 40\%$ <sup>90,96</sup>.

In conclusione, nei pazienti con cardiopatia e grave disfunzione ventricolare sinistra l'utilità dello SEF per selezionare quelli a maggior rischio di MI è piuttosto scarsa a causa del suo basso valore predittivo. L'uso di tale metodica trova indicazione solo in particolari sottogruppi di pazienti.

### EFFETTI ED EFFICACIA DELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA SUL RISCHIO ARITMICO

La CRT si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi e nel ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità nei pazienti affetti da SC cronico sintomatico (classe NYHA  $\geq$ II) con severa disfunzione ventricolare sinistra (FEVS  $\leq 35\%$ ) e dissincronia ventricolare. Questi benefici terapeutici sono attribuibili al processo di rimodellamento inverso strutturale e funzionale del ventricolo sinistro indotto dalla CRT. Dato il rischio elevato di MI, in molti di questi pazienti è indicato anche l'impianto di un ICD in prevenzione primaria<sup>7</sup>. È stato ipotizzato che la CRT, anche senza funzione di defibrillazione, possa avere un effetto favorevole sulla riduzione del rischio aritmico<sup>97</sup>. A differenza dell'ICD che fornisce una copertura immediata dal rischio di MI, la CRT agirebbe indirettamente e più tardivamente riducendo la probabilità di sviluppare aritmie ventricolari potenzialmente fatali a seguito del rimodellamento inverso del ventricolo sinistro pro-

dotto dalla riduzione dello stress parietale e dalla stabilizzazione elettrica della membrana dei miociti<sup>98</sup>. Tuttavia, il ruolo della CRT nel ridurre il rischio aritmico e i meccanismi attraverso cui ciò avverrebbe rimangono ancora controversi. Ciò lascia aperta la discussione sulla presunta superiorità di un dispositivo CRT che abbia anche funzione di ICD (CRT-D) rispetto ad un dispositivo con sola funzione di pacing (CRT-P).

### Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla morte cardiaca improvvisa

Nello studio COMPANION<sup>6</sup>, la CRT-D e la CRT-P sono state paragonate alla terapia farmacologica ottimale in pazienti con SC avanzato. La CRT-D ha ridotto significativamente (36%) la mortalità totale ( $p=0.003$ ), mentre la CRT-P ha mostrato benefici sulla sopravvivenza non statisticamente significativi ( $p=0.059$ ). Tuttavia, osservando le curve di sopravvivenza, la superiorità della CRT-D rispetto alla CRT-P è limitata ai primi mesi di follow-up; infatti, dopo 9 mesi le curve assumono un andamento parallelo e a 16 mesi la mortalità fra i due bracci risulta sovrapponibile. A differenza dell'ICD, che ha un'efficacia immediata, la CRT-P richiede tempo per promuovere i processi di rimodellamento inverso che, nei *responder*, raggiungono effetti clinicamente significativi a 6-9 mesi dall'impianto, modificando la prognosi del paziente<sup>99</sup>.

Non esistono altri studi randomizzati e controllati che consentano un confronto diretto tra CRT-P e CRT-D. Una recente metanalisi, su 12 grandi studi controllati e randomizzati per un totale di 8307 pazienti con SC cronico, sembra confermare una maggior efficacia sulla sopravvivenza della CRT-D rispetto alla CRT-P e all'ICD da solo, sebbene non si raggiunga una differenza statisticamente significativa<sup>100</sup>.

Nello studio CARE-HF<sup>101</sup> è stata valutata l'efficacia della CRT-P rispetto alla terapia medica ottimizzata nello SC cronico. In questo studio, la CRT-P ha mostrato la stessa efficacia del gruppo CRT-D del COMPANION, riducendo la mortalità del 36% a 29 mesi. Inoltre, prolungando il follow-up fino a 37 mesi, la CRT-P ha ridotto in modo significativo sia la morte per SC ( $p=0.003$ ) che la MI ( $p=0.006$ )<sup>102</sup>. Le apparenti differenze di efficacia che emergono paragonando i bracci CRT-P del COMPANION e del CARE-HF sono in parte ascrivibili alla diversa durata del follow-up (rispettivamente, 16 mesi e 37 mesi). Nel CARE-HF, il follow-up più lungo ha consentito una maggior espressione dei vantaggi clinici derivanti dal rimodellamento inverso; ancora una volta, le curve di sopravvivenza, sia relative alla mortalità totale che a quella improvvisa, mostrano un punto critico di separazione a 6-9 mesi, quando i benefici derivanti dai processi di rimodellamento inverso iniziano a incidere sulla prognosi. Un dato comune al COMPANION e al CARE-HF è che circa un terzo delle morti totali nei bracci CRT-P erano improvvise, ed è indiscutibile che alcune di queste morti sarebbero state evitate con l'impianto di un dispositivo CRT-D.

### Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca sugli interventi appropriati del defibrillatore impiantabile e sull'insorgenza di aritmie ventricolari

La CRT-P è stata proposta come un metodo per ridurre le aritmie ventricolari potenzialmente fatali e gli interventi appropriati dell'ICD, in quanto: 1) determina una diminuzione dei ritardi di conduzione inter- ed intraventricolari con conseguente minor probabilità di aritmie da rientro, 2) evita l'insorgenza di aritmie pausa-dipendenti, e 3) riduce l'attivazione simpatica<sup>98,103</sup>. Inoltre, il rimodellamento inverso indotto dalla CRT si

associa ad una riduzione dello stress parietale e alla stabilizzazione elettrica della membrana dei miociti<sup>98</sup>. Ciononostante, nello studio MIRACLE ICD<sup>46</sup>, che ha randomizzato 369 pazienti, impiantati con un dispositivo CRT-D, a CRT attiva o spenta, non si sono osservate differenze per quanto riguarda gli interventi appropriati dell'ICD, nonostante il miglioramento clinico e funzionale dei pazienti con CRT attiva. Tuttavia, il breve periodo di follow-up dello studio (6 mesi) costituisce un limite importante per evidenziare i potenziali effetti "antiaritmici" del rimodellamento inverso. Risultati analoghi ha ottenuto lo studio REVERSE<sup>104</sup>, in cui 508 pazienti con SC meno grave (classe NYHA I-II), impiantati con un dispositivo CRT-D, sono stati randomizzati a CRT attiva o spenta. L'incidenza del primo episodio di aritmia ventricolare trattato dall'ICD è risultata sovrapponibile tra i due gruppi durante un follow-up di 2 anni (rispettivamente 18.7% e 21.9%, HR 1.05,  $p=0.84$ ). Tuttavia, i risultati potrebbero non essere applicabili a pazienti con SC più avanzato e con maggior dilatazione del ventricolo sinistro che costituiscono un fattore di rischio per aritmie ventricolari potenzialmente fatali<sup>105</sup>.

Se il rimodellamento inverso indotto dalla CRT può modificare il substrato fisiopatologico alla base delle aritmie ventricolari, è verosimile ipotizzare che i pazienti *responder* alla CRT abbiano una ridotta incidenza di aritmie ventricolari e di conseguenza una riduzione del rischio di MI, rispetto ai pazienti in cui la CRT non è stata efficace (*non-responder*). Questa ipotesi è stata confermata da uno studio prospettico, senza gruppo di controllo, condotto in 398 pazienti impiantati con un dispositivo CRT-D e facenti parte dell'InSync ICD Italian Registry<sup>106</sup>. I pazienti con rimodellamento inverso hanno presentato un'incidenza significativamente minore di aritmie ventricolari e di interventi appropriati dell'ICD rispetto ai soggetti *non-responder* alla CRT. Un'ulteriore conferma di ciò viene da una sottoanalisi dello studio REVERSE<sup>104</sup> in cui i pazienti del gruppo con CRT attiva che presentavano rimodellamento inverso, avevano una minor incidenza di episodi di TV/FV rispetto a quelli senza rimodellamento inverso (5.6 vs 16.3%; HR 0.31,  $p=0.001$ ).

### Linee guida e mondo reale

Attualmente le LG europee pongono sullo stesso piano CRT-D e CRT-P in termini di benefici sulla sopravvivenza; l'impianto di un dispositivo CRT-D è raccomandato in caso di concomitante indicazione alla prevenzione secondaria della MI, altrimenti è soltanto suggerito, a condizione che i pazienti abbiano una speranza di vita >1 anno con un buono stato funzionale<sup>107</sup>. Nonostante ciò, il comportamento nel mondo reale è diverso. Una recente *survey* europea ha documentato che l'incremento del 115% di impianti CRT, registrato dal 2004 al 2008, è attribuibile principalmente all'incremento di impianti CRT-D, passati dal 55% al 75%<sup>108</sup>. Alla luce dei risultati degli studi sull'uso della CRT-D in pazienti con SC paucisintomatico (classe NYHA II) e indicazione all'ICD<sup>47,48</sup> è probabile che il numero di CRT-D possa aumentare.

Sebbene manchino dati relativi all'efficacia e alla sicurezza della CRT in pazienti molto anziani, perché esclusi dai grandi studi, circa un quinto di questi dispositivi sono impiantati in pazienti con oltre 80 anni<sup>109</sup>. In una metanalisi che ha analizzato i dati del CARE-HF (CRT-P vs farmaci), del COMPANION (solo gruppo CRT-P vs farmaci) e del MADIT-CRT (CRT-D vs ICD), la CRT sembra ridurre principalmente la mortalità per cause non aritmiche e mostra un'efficacia simile, in modo trasversale, per le diverse fasce di età<sup>110</sup>.

In conclusione, la CRT con (CRT-P) o senza back-up di defibrillazione (CRT-D) riduce la mortalità totale rispetto alla sola terapia farmacologica ottimale, principalmente riducendo la mortalità per SC. La CRT-P ha mostrato un certo impatto anche sulla riduzione del rischio di MI; tuttavia, questo effetto richiede tempo affinché i processi di rimodellamento inverso si manifestino. Sebbene la presenza di un dispositivo CRT-D riduca ulteriormente il rischio di MI, circa un terzo delle morti rimane ancora di natura aritmica. L'evidenza che il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro si associa realmente ad una minor aritmogenicità e ad un minor numero di interventi appropriati dell'ICD nei pazienti *responder* potrebbe modificare il percorso decisionale per la scelta del dispositivo da impiantare. Tuttavia, rimangono da chiarire alcuni punti importanti: 1) qual è il grado di rimodellamento inverso necessario per ridurre il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali e con quale periodicità andrebbe verificato? 2) il back-up di defibrillazione va mantenuto anche quando la CRT ha indotto una normalizzazione della funzione ventricolare sinistra (*super-responder*)? 3) esistono criteri per identificare prima dell'impianto i pazienti che saranno *super-responder* alla CRT?

Ad oggi mancano solidi stratificatori di rischio aritmico nei pazienti candidati alla CRT, tuttavia la presenza di comorbidità e l'età avanzata si associano ad una mortalità elevata per cause non aritmiche vanificando il potenziale beneficio dell'ICD. In questi pazienti, un dispositivo CRT-P, a minor rischio di complicanze ed uguale efficacia nel migliorare la qualità di vita, appare la scelta ottimale.

### EFFICACIA DEL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE SULLA SOPRAVVIVENZA IN SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI

Il ruolo delle LG è di indirizzare verso un appropriato utilizzo delle risorse diagnostiche e terapeutiche disponibili. Le raccomandazioni delle LG tuttavia, essendo generali e non selettive, non sempre sono adattabili a pazienti con analogia patologia ma con caratteristiche anagrafiche e cliniche diverse o con caratteristiche non sovrapponibili a quelle dei pazienti arruolati negli studi randomizzati e controllati che ne costituiscono l'ossatura. Qui di seguito vengono analizzati i dati disponibili sull'efficacia dell'ICD in prevenzione primaria in alcuni sottogruppi di pazienti poco rappresentati o in cui il reale beneficio è ancora oggetto di discussione.

#### Sesso

La percentuale di donne arruolate nei principali studi clinici e nella pratica clinica quotidiana è generalmente bassa (<30%); in Italia è addirittura <15%<sup>1-6,111</sup>. Mancano pertanto numeri sufficienti per trarre conclusioni definitive. Tuttavia, una recente metanalisi condotta su oltre 7000 pazienti (1600 donne) sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria ha mostrato che nelle donne: a) la mortalità globale è analoga a quella degli uomini pur in presenza di una minore frequenza di interventi appropriati e b) il beneficio dell'ICD in termini di riduzione della morte totale è significativo nel sesso maschile (HR 0.67, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.58-0.78, p<0.001) ma non nel sesso femminile (HR 0.78, IC 95% 0.57-1.05, p=0.1)<sup>112</sup>. Questo dato è coerente con altri dati della letteratura che suggeriscono un differente impatto della morte aritmica sulla morte totale nelle donne con grave disfunzione ventricolare sinistra<sup>113</sup>.

#### Età

L'età avanzata rappresenta uno dei problemi più controversi per quanto riguarda l'indicazione all'impianto di ICD. Nella pratica clinica l'età dei pazienti impiantati con ICD è generalmente più elevata di quella osservata nei principali trial. L'età mediana dei pazienti nel braccio ICD degli studi SCD-HeFT<sup>1</sup> e MADIT-II<sup>3</sup> è stata rispettivamente di 60 e 64 anni, contro i 69 anni dei pazienti impiantati in Italia negli anni 2005-2007<sup>111</sup>. Negli Stati Uniti il 42% degli ICD è impiantato in pazienti con età >70 anni ed il 12% con età >80 anni. Due recenti metanalisi hanno esaminato l'argomento. La prima eseguita su 5 trial (comprendente studi effettuati anche su pazienti con infarto miocardico recente)<sup>110</sup> ha dimostrato che il beneficio dell'ICD sulla morte totale è significativo nei "giovani" di età <60 anni (HR 0.72; IC 95% 0.58-0.89; p=0.003) ma non negli "anziani" di età >60-65 anni (HR 0,89; IC 95% 0.70-1.15; p=0.38). La seconda, eseguita sempre su altri 5 trial (escludendo quelli effettuati su pazienti con recente infarto miocardico), ha invece evidenziato un beneficio della terapia con ICD anche nel gruppo di pazienti con età >75 anni (HR 0.73, IC 95% 0.51-0.974; p=0.03)<sup>114</sup>. Sebbene confortanti, i risultati di queste metanalisi devono essere usati con cautela poiché: 1) il numero totale dei pazienti arruolati con età >75-80 anni è ancora troppo basso per trarre conclusioni definitive e 2) il beneficio dell'ICD è valutato solo in funzione dell'età mentre è noto che l'età avanzata spesso si associa a molteplici comorbidità che riducono di molto la sopravvivenza e che condizionano la causa di morte (aumento della quota non cardiaca o cardiaca non aritmica rispetto a quella aritmica)<sup>57,115,116</sup>. Pertanto l'età di per sé non può essere considerata una variabile che da sola condiziona la scelta di impiantare o meno un ICD, ma una variabile da tenere in forte considerazione quando combinata con altri marcatori di rischio di morte. A questo proposito va sottolineato che nei pazienti con età >75 anni ospedalizzati per SC non sottoposti a terapia con ICD la sopravvivenza media è di circa 2 anni anche se il rischio di complicanze periprocedurali è più elevato rispetto a quelli con età inferiore<sup>117</sup>.

#### Comorbidità

Dall'analisi dei risultati di alcuni grandi studi randomizzati e controllati e di alcuni ampi studi osservazionali è emerso che la presenza di comorbidità cardiaca o extracardiaca può ridurre di molto il beneficio della terapia con ICD. Questo fenomeno è stato ben evidenziato da una analisi *post-hoc* dello studio MADIT-II che ha permesso di elaborare retrospettivamente uno score di rischio basato su 5 fattori clinici: età >70 anni, fibrillazione atriale, QRS >120 ms, classe NYHA >II, azotemia >26 mg/dl. Tale score ha mostrato che mentre la presenza di 1-2 fattori di rischio individua una popolazione con maggior beneficio dall'ICD perché a prevalente rischio di morte aritmica, la presenza di un numero più elevato di fattori (≥3) o di insufficienza renale avanzata (creatinina >2.5 mg/dl e/o azotemia >50 mg/dl) individua una popolazione che non riceve alcun vantaggio dall'ICD perché a prevalente rischio di morte non aritmica<sup>58</sup>. Analogo risultato proviene anche da una analisi effettuata sui pazienti dello studio SCD-HeFT suddivisi in quintili secondo lo score prognostico del SHFM che ha mostrato che tra i pazienti appartenenti al quintile a più elevato rischio di mortalità totale (>20-25%/anno) l'effetto dell'ICD si annulla completamente (addirittura si osserva un aumento della mortalità totale di 1.2%/anno)<sup>118</sup> (Tabella 3). Anche numerosi studi osservazionali effettuati su pazienti impiantati con ICD hanno confermato i risultati appena esposti; da questi studi ap-

**Tabella 3.** Riduzione della mortalità totale nei pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore (grandi trial).

	Tipo di prevenzione	Predittori di mortalità totale	N. predittori	Riduzione annuale della mortalità con ICD
Goldenberg et al. <sup>58</sup> (n=1232)	Primaria 100%	Età >70 anni, FA, QRS >120 ms, azotemia >26 mg/dl, classe NYHA >II	0 1-2 ≥3	0.5% (p=NS) 6% (p<0.0001) 1.5% (p=NS)
		Creatininemia >2.5 mg/dl e/o azotemia >50 mg/dl		0%
Levy et al. <sup>118</sup> (n=2483)	Primaria 100%	I-IV quintile (mortalità ≤11%/anno) V quintile (mortalità 20-25%/anno)	I-IV quintile V quintile	1.7-3.5% (aumento) 1.2%

FA, fibrillazione atriale; ICD, defibrillatore impiantabile; NYHA, New York Heart Association.

pare infatti che la presenza di 2 o più comorbilità tra età >70 anni, insufficienza renale, malattia respiratoria, diabete complicato, SC recente e malattia vascolare periferica comporta una mortalità totale entro 1 anno variabile tra il 17% e il 48% e a 2 anni tra il 34% e il 63% (Tabella 4)<sup>61,119,120</sup>. Nonostante questi studi presentino alcuni limiti (elaborati in modo retrospettivo, con un orizzonte temporale di soli 2 anni a fronte di un beneficio dell'ICD che cresce con il tempo, talvolta numericamente piccoli) la realtà che emerge è che la presenza di multiple comorbilità deve essere sempre soppesata con attenzione nel singolo paziente, soprattutto se di età >70-75 anni. Utilizzando i vari punteggi prognostici (vedi paragrafo "Importanza della valutazione clinica nella stratificazione prognostica del rischio di morte nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra") è possibile identificare quelli ad alto rischio di morte entro 1 anno che secondo le LG non devono essere impiantati con ICD e quelli ad altissimo rischio di morte a 2 anni in cui l'indicazione all'impianto dovrebbe essere posta solo dopo adeguata valutazione complessiva comprendente anche un'adeguata informazione del paziente e dei familiari<sup>121</sup>.

#### Classe NYHA I

Un ruolo importante nella stratificazione dei pazienti candidati ad impianto di ICD, associato o meno alla CRT, è stato attribuito alla classe funzionale. I pazienti realmente asintomatici (classe NYHA I) avrebbero secondo le LG una indicazione all'impianto soltanto in presenza di cardiopatia ischemica e FEVS <30%; in realtà la valutazione della classe funzionale è estremamente soggettiva, con una variabilità interosservatore parti-

colarmente marcata; spesso i pazienti si definiscono "asintomatici" perché di fatto autolimitano la loro attività; in presenza di cardiomiopatia dilatativa non ischemica o potenziali indicazioni a CRT-D, un test cardiopolmonare o un test del cammino di 6 min possono contribuire a fornire una valutazione oggettiva della reale capacità funzionale ed indirizzare o meno il paziente "asintomatico" all'impianto.

#### Classe NYHA IV

Nei pazienti in avanzata classe funzionale (NYHA IV) l'utilità dell'ICD può talora essere messa in dubbio visto l'elevato rischio di morte non aritmica che caratterizza questi soggetti. Per questo motivo la maggior parte degli studi ha escluso tali pazienti dall'impianto e le LG considerano non indicato l'impianto di un ICD nei pazienti in classe NYHA IV senza indicazione alla CRT<sup>121</sup>. Il problema è sicuramente differente per i pazienti con indicazione alla CRT; in questi casi la valutazione complessiva deve essere effettuata con estrema attenzione poiché, sebbene la CRT-D produca un beneficio statisticamente significativo in termini di riduzione di eventi combinati (decesso ed ospedalizzazione) o MI, la mortalità totale risulta comunque elevata (30% ad 1 anno e 55% a 2 anni)<sup>122</sup>.

#### Fibrillazione atriale

Il significato prognostico della fibrillazione atriale sulla sopravvivenza è da sempre oggetto di pareri contrastanti e questo documento non si propone di dare una risposta conclusiva al problema. Tuttavia, secondo i dati di alcuni grandi trial e di alcuni studi osservazionali già citati (Tabelle 1-4), la fibrillazione atriale-

**Tabella 4.** Tassi di mortalità in pazienti sottoposti ad impianto di ICD (studi osservazionali).

	Tipo di prevenzione	Predittori di mortalità totale	N. predittori	Mortalità dei pazienti con ICD a 1/2 anni
Parkash et al. <sup>120</sup> (n=469)	Primaria 35%	Età >80 anni, creatinina >1.8 mg/dl, classe NYHA III-IV, FA	<2 ≥2	4/8.5% 21/34%
Lee et al. <sup>119</sup> (n=2467)	Primaria 17%	Età >70 anni, arteriopatia periferica, BPCO, insufficienza renale, SC, diabete complicato	≥3 ≥3 + SC	17/35% 48/63%
Kramer et al. <sup>61</sup> (n=2717)	Primaria 75%	Età ≥70 anni, FEVS ≤20%, arteriopatia periferica, creatinina ≥2.0 mg/dl	<3 ≥3	3.5%/ND 16.5%/ND

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; ND, non disponibile; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco.

le trova spesso un posto tra i fattori che contribuiscono a conferire una prognosi più sfavorevole ai pazienti nonostante in terapia con ICD<sup>58,62-67,120,123,124</sup>. La fibrillazione atriale sembra dunque assumere una chiara importanza prognostica sfavorevole quando associata ad altre comorbidità.

### Tempo

Il momento in cui viene posta indicazione all'applicazione di un ICD assume particolare importanza nella storia naturale dei pazienti. Lo studio DINAMIT<sup>125</sup> ha infatti dimostrato che in quelli con recente infarto miocardico (pur essendo il rischio di MI più elevato nelle prime settimane dopo l'evento acuto) non vi è una significativa riduzione della mortalità totale se non sono trascorsi almeno 40 giorni. Analogamente, lo studio MADIT-II<sup>56</sup> ha dimostrato che il beneficio dell'ICD si comincia ad ottenere solo dopo 6 mesi da un bypass aortocoronarico. Pertanto, nei pazienti con cardiopatia ischemica una rivalutazione dopo un adeguato periodo è sempre opportuna soprattutto se convalescenti da eventi acuti o in trattamento farmacologico non ancora ottimizzato. Nei pazienti con cardiopatia non ischemica a parità di disfunzione ventricolare il beneficio dell'ICD è certamente meno marcato che nei pazienti ischemici. Anche in questo sottogruppo un precoce impianto non è giustificato se non dopo ottimizzazione farmacologica e dopo alcuni mesi dalla diagnosi, in particolare poiché un'elevata percentuale (>50%) di questi pazienti migliora significativamente a 6 mesi dalla diagnosi ed esce dunque dalle indicazioni al trattamento con ICD<sup>126</sup>.

In conclusione, dai dati appena esposti appare che una parte dei potenziali candidati all'impianto di ICD riceve scarso o nullo beneficio da tale terapia per un eccesso di mortalità non cardiaca e non improvvisa. Pertanto, una volta esclusi dall'indicazione quei pazienti con sopravvivenza stimata <1 anno (vedi paragrafo "Importanza della valutazione clinica nella stratificazione prognostica del rischio di morte nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra") o quelli con recente infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica (<40 giorni), diventa necessario identificare quelli ad alto rischio di morte totale (20-25%/anno) in cui l'impianto di ICD non sembra garantire alcun beneficio. Nei casi rimanenti la decisione se impiantare o meno un ICD dovrebbe essere presa sulla base dei dati riportati nelle Tabelle 3 e 4 (riferite alla sopravvivenza osservata ad 1 e 2 anni dopo impianto di ICD in sottogruppi di pazienti). Per coloro che presentano una probabilità di sopravvivenza compresa tra il 10% e il 20%/anno nonostante l'impianto di ICD la decisione di ricorrere o meno alla terapia elettrica dovrebbe essere presa con molta attenzione e dovrebbe essere concordata con il paziente e i suoi familiari solo dopo una corretta informazione sui possibili vantaggi/svantaggi ottenibili (vedi anche paragrafo "Complicanze").

### COMPLICANZE

Le indicazioni sempre più allargate all'impianto di ICD e il vasto impiego dell'ICD in associazione alla CRT (che ha reso più complessa la procedura di impianto) hanno fatto emergere il crescente problema del rischio di eventi avversi. Questi sono suddivisibili in: 1) precoci (correlati all'impianto o alla sostituzione), 2) tardivi (a distanza di mesi o addirittura anni), 3) maggiori precoci (morte, arresto cardiaco, perforazione, danno valvolare, dissezione del seno coronarico, emotorace, pneumotorace,

trombosi venosa profonda, ictus, infarto miocardico, ematoma della tasca e dislocazione degli elettrocateri) e 4) maggiori tardivi (migrazione del generatore, erosione e/o infezione della tasca/endocardite, malfunzionamenti di catetere, perforazione cardiaca, trombosi venosa). È dunque sempre più necessario conoscere l'incidenza e il tipo delle complicanze e gli eventuali fattori favorevoli per conoscere la reale sicurezza delle procedure di impianto ed i rischi ad esse correlati. Ciò per evitare di sottoporre i pazienti a disagi non giustificati, per informare adeguatamente i pazienti sui vantaggi/rischi cui vanno incontro, per orientare le indicazioni verso un'opportuna scelta del dispositivo e per mettere in atto specifiche misure di prevenzione. Un'analisi di Peterson et al.<sup>127</sup> condotta su 161 470 pazienti sottoposti ad impianto di ICD registrati nel National Cardiovascular Data Registry (NCDR) degli Stati Uniti tra gennaio 2006 e dicembre 2007, riporta un'incidenza di eventi avversi pari al 3.55%, con una percentuale di eventi maggiori pari all'1.35% ed una mortalità dello 0.42%. Una recente revisione di 18 trial clinici randomizzati ha rilevato una mortalità intraospedaliera media del 2.7% nei trial in cui si era utilizzato un approccio anche toracotomico e dello 0.2-0.3% quando l'approccio era solo non toracotomico, associata ad una incidenza di pneumotorace dello 0.9%, dissezione o perforazione del seno coronarico del 2%, ematoma della tasca che richiede svuotamento del 2.2% e dislocazione di elettrocateri dell'1.8%<sup>128</sup>. Le complicanze tardive hanno una maggiore rilevanza clinica, a causa della maggiore necessità di reintervento chirurgico talvolta anche per effettuare l'espianto dell'intero sistema e il successivo reimpianto. Landolina et al.<sup>129</sup> hanno recentemente pubblicato i dati di un'analisi condotta su 3253 pazienti sottoposti ad impianto *de novo* di CRT-D presso 117 Centri italiani. Eventi avversi correlati al dispositivo sono stati riportati nel 12.8% dei casi, di cui il 93% ha richiesto la revisione chirurgica. A 4 anni dall'impianto, ad un 50% di reinterventi elettivi per sostituzione del generatore si è contrapposto un 14% di reinterventi per eventi avversi. La frequenza di infezione è stata dell'1%/anno con una maggiore incidenza in caso di sostituzione o *upgrading*, quella di dislocazione dell'elettrocatero ventricolare sinistro del 2.3%/anno. I risultati del registro REPLACE<sup>130</sup> (1031 pazienti sottoposti a sostituzione) hanno messo in evidenza un'incidenza di complicanze maggiori del 4% tra i pazienti sottoposti a sostituzione del generatore e del 15.3% tra quelli in cui era stato effettuato un *upgrading*. Ad un follow-up di 6 mesi la percentuale di infezioni era rispettivamente dell'1.4% (gruppo sostituzione) e dell'1.1% (gruppo *upgrading*). Krahn et al.<sup>131</sup>, esaminando i dati raccolti tra febbraio 2007 e agosto 2009 nel registro ICD canadese, concernenti solo pazienti sottoposti a sostituzione, hanno rilevato una complicanza entro 45 giorni dalla procedura nel 4.3% dei casi, tra cui: maggiore nel 2.6% (infezione, revisione di elettrocatero, tempesta aritmica, edema polmonare) e minore nel 2.3% (infezione incisionale, ematoma della tasca). In particolare, dallo studio è emerso che la presenza di complicanze maggiori dopo sostituzione del generatore era associata ad una mortalità a 90 giorni dell'8.7%.

L'elettrocatero gioca un ruolo importante nella genesi delle complicanze tardive. Sebbene non esistano registri specifici e aggiornati, gravi malfunzionamenti che richiedono la sostituzione o l'espianto si verificano in circa il 5-15% di tutti gli elettrocateri impiantati a 5 anni e addirittura nel 30-40% a 10 anni<sup>132</sup>. Gli elettrocateri rappresentano dunque l'anello debole della catena e sia quelli da pacing che quelli da defibrilla-

zione possono essere alla base di alcuni eventi avversi quali la perdita della funzione di pacing e/o sensing, e l'impossibilità di erogare shock o il rischio di erogare shock inappropriati. Quest'ultimo problema, che in verità non è solo legato al malfunzionamento dei cateteri ma anche al corretto riconoscimento delle tachiaritmie, riguarda circa il 10-20% dei pazienti. Percentuale che purtroppo si avvicina di molto a quella dei pazienti (20-25%) che ricevono shock appropriati (tutti in realtà "salva vita")<sup>1-6</sup>. Se si considera che l'erogazione degli shock si associa in genere ad un successivo maggior rischio di morte (verosimilmente perché la comparsa di un'aritmia shockabile indica un progressivo deterioramento clinico e perché ogni shock erogato aggrava il danno muscolare miocardico) e a un sicuro peggioramento della qualità di vita, diventa assolutamente necessario prendere in considerazione anche questo aspetto quando ci si accinge a proporre un ICD al nostro paziente<sup>17,133</sup>.

Le infezioni e il malfunzionamento degli elettrocateri rappresentano dunque le complicanze più gravi e complesse da risolvere, che colpiscono complessivamente circa il 10% dei soggetti impiantati e che spesso espongono il paziente al disagio di dover effettuare l'espianto dell'intero sistema di stimolazione e al rischio di ulteriori gravi complicanze (1.5-2% dei casi).

La scelta del tipo di apparecchio da impiantare è un altro aspetto da prendere in considerazione, perché può influire significativamente sulla frequenza delle complicanze, come dimostrato dallo studio di Dewland et al.<sup>134</sup> che, analizzando i dati derivati dal NCDR ICD tra gennaio 2006 e dicembre 2007, hanno riportato una significativa maggiore frequenza di eventi avversi nei pazienti che ricevevano un ICD bicamerale rispetto a quelli in cui era stato impiantato un ICD monocamerale (3.17 vs 2.11%), unita a una maggiore mortalità intraospedaliere (0.40 vs 0.23%).

Le attuali LG non affrontano il problema della possibilità di stratificare il rischio cui vanno incontro i pazienti sottoposti ad un impianto di ICD. Si possono tuttavia trarre utili spunti da un lavoro di Haines et al.<sup>135</sup> che hanno analizzato i dati ottenuti da 268 701 impianti di ICD inseriti nel NCDR ICD. In questo studio è stato evidenziato che utilizzando uno score derivato dall'analisi di 10 variabili (età  $\geq 70$  anni, classe NYHA III o IV, fibrillazione atriale, pregressa chirurgia valvolare, malattie polmonari croniche, azotemia  $>30$  mg/dl, reimpianto per ragioni diverse dall'esaurimento del generatore, ICD bicamerale o biventricolare, impianto non eseguito in elezione) è possibile classificare i pazienti a basso (0.6% per punteggio  $<5$ ) ed alto rischio di complicanze (8.4% per punteggio  $>19$ ). Da questi dati appare evidente che buona parte dei fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio di complicanze coincide con quelli che contribuiscono a identificare i pazienti che meno beneficerebbero dell'impianto di ICD.

In conclusione, dai dati appena esposti emerge chiaramente che ogniqualvolta si affronta il problema dell'indicazione all'impianto di un ICD non ci si può esimere dall'inserire nel processo decisionale anche la valutazione del rischio immediato e futuro connesso alla procedura di impianto. Rischio che è direttamente correlato non solo alle tecniche procedurali adottate o alle caratteristiche degli apparecchi impiantati, ma soprattutto alle caratteristiche cliniche dei pazienti. Il paziente a maggior rischio è quello più anziano e compromesso, che verosimilmente andrà incontro anche alle complicanze più gravi e quindi alla necessità di reinterventi rischiosi e costosi (ad es.

espianto di tutto il sistema) indipendentemente dall'aver messo in pratica le più rigorose misure precauzionali. Se il compito del medico è curare senza nuocere, questo problema assume una notevole importanza etica.

## PROBLEMI ETICI ED ECONOMICI

### Aspetti etici della terapia con defibrillatore impiantabile

Proprio per l'efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità in pazienti a rischio di aritmie ventricolari maligne aumentano le probabilità che tali soggetti sviluppino malattie terminali. In tali pazienti, la disattivazione dell'ICD è una procedura che deve essere presa in considerazione, al fine di non prolungare inutili sofferenze<sup>136</sup>. Questo punto appare di notevole importanza soprattutto oggi, quando il dibattito su "testamento biologico" ed "eutanasia" è di estremo interesse per l'opinione pubblica. La "disattivazione" dell'ICD non viene pressoché mai dibattuta tra medico e paziente, anche perché, se è vero che molti studi hanno preso in considerazione gli aspetti tecnici e le indicazioni all'impianto di ICD, pochi sono i contributi focalizzati sulle problematiche sia dei pazienti che dei medici in caso di malattie terminali. Il Consensus HRS/EHRA<sup>137</sup> sul monitoraggio dei dispositivi cardiaci impiantabili afferma che "il razionale che supporta la disattivazione deve sempre essere quello di rispettare il diritto del paziente alla vita o almeno ad una morte dignitosa, limitando ogni azione terapeutica che aumenti il livello di stress, dolore o ansietà".

Partendo da queste basi, la disattivazione di un ICD non può essere considerata alla stregua della disattivazione di un pacemaker<sup>138</sup> (peraltro proibita per legge in alcuni paesi): si pensi infatti alle conseguenze che avrebbe la disattivazione di una terapia antibradicardica in un paziente pacemaker-dipendente. Diversa è la situazione in cui venga disattivata la capacità di erogare shock mantenendo o meno le terapie antitachicardiche di un ICD: in questo caso la morte del paziente è più facilmente riconducibile ad una conseguenza diretta del suo stato di salute. Ovviamente, la scelta di disattivare o meno il dispositivo cardiaco non può prescindere dal tenere in debita considerazione le convinzioni etico-religiose del medico incaricato direttamente della disattivazione<sup>139</sup>, per il quale, infatti, si potrebbe porre una sorta di "obiezione di coscienza", con il rifiuto a partecipare alla procedura.

Parimenti, la procedura di disattivazione di un ICD deve tenere in considerazione la diversità di valori culturali e religiosi propri di ciascun individuo e il grado di consapevolezza del paziente nell'effettuare o nell'accettare la richiesta/proposta di disattivazione. Così come non è né etico né legale disattivare un ICD nel caso il paziente rifiuti il proprio consenso a tale atto, così non è professionalmente corretto accettare passivamente tale richiesta del paziente qualora la scelta non sia supportata da un chiaro razionale benefico. Per pazienti capaci di intendere e di volere, la decisione di disattivare o non sostituire un ICD, che nella stragrande maggioranza dei casi non viene affrontata al momento dell'impianto, va dibattuta direttamente col paziente, guidandolo attraverso una scelta consapevole che può non essere facile. Ancora più complessa può essere la situazione nel caso si abbia a che fare con soggetti non capaci di intendere e di volere. In questa situazione deve essere assolutamente chiaro chi è legalmente responsabile della scelta di disattivare l'ICD o di negarne la sostituzione. Nel caso esista un tutore legale, la sua mancata consultazione può avere implica-

zioni giuridiche anche pesanti per il medico che effettui la disattivazione delle terapie.

Di nuovo, solo una comunicazione chiara e completa col paziente e con i suoi familiari sin dal momento dell'impianto può aiutare il medico a risolvere più facilmente la situazione – di per sé già emotivamente pesante – della disattivazione di un ICD a causa di malattie terminali. Il documento di consenso EHRA sulla disattivazione dei dispositivi cardiaci impiantabili<sup>136</sup> suggerisce che la possibilità di disattivazione del dispositivo sia inserita anche nel consenso informato che viene somministrato al paziente prima dell'impianto, così che sia il paziente che i suoi familiari siano in qualche modo preparati al fatto che questa evenienza possa presentarsi nel corso della vita del paziente stesso. Proprio per rendere più facile questa discussione, è fondamentale che la comunicazione sia in qualche modo "bidirezionale": come il paziente deve sapere che esiste un'opportunità legale che le terapie dell'ICD possano essere spente parzialmente o *in toto*, così il medico che segue il paziente durante le visite di controllo deve essere informato su ogni variazione significativa dello stato di salute del paziente, di modo che si possa arrivare a discutere la disattivazione delle terapie nei tempi appropriati. Nella scelta appropriata del *timing*, è fondamentale la cooperazione con il medico di medicina generale che segue il paziente, poiché è in genere la figura che prima di altre viene a conoscenza del grado di deterioramento delle condizioni di salute del paziente.

Suggeriamo inoltre di consultare un Comitato Etico o un legale, sottolineando come tale scelta possa rendersi indispensabile in tali situazioni: 1) paziente incapace di intendere e di volere che chieda la disattivazione delle terapie per una malattia terminale, e del quale non si conoscano familiari o i cui familiari siano in disaccordo con la scelta del paziente; 2) quando le scelte dei familiari siano in disaccordo con quelle iniziali o con i desideri espressi dal paziente prima che questo divenisse incapace di intendere o di volere; 3) paziente con uno stato cognitivo non chiaro anche dopo consulto psichiatrico; 4) pazienti minori.

### Aspetti economici della terapia con defibrillatore impiantabile

Le analisi di costo-efficacia per diversi tipi di trattamento medico stanno divenendo sempre più popolari, anche perché il problema di reperire le risorse economiche necessarie sta divenendo sempre più stringente. L'unità utilizzata per giudicare la costo-efficacia di un trattamento è il costo espresso per anno di vita aggiustato per la qualità (*quality-adjusted life-year*, QALY), che misura simultaneamente quantità e qualità della vita, riflettendo l'idea, peraltro messa pesantemente in discussione recentemente<sup>140</sup>, che gli individui siano in genere disposti a sacrificare una certa quantità di vita pur di migliorarne la qualità. I lavori pubblicati più di recente<sup>141</sup> suggeriscono che la soglia accettabile di costo per una terapia medica sia di 100 000\$ per QALY, anche se alcuni studi suggeriscono soglie diverse (50 000\$ o 30 000€ per quelli più "restrittivi" o 265 000\$ per quelli con un margine di accettabilità più ampio).

Per ciò che concerne il rapporto di costo-efficacia degli ICD, una metanalisi pubblicata nel 2005<sup>55</sup> ha valutato complessivamente questo aspetto. Gli autori hanno valutato 8 studi pubblicati sull'utilizzo degli ICD (CABG Patch, DINAMIT, MADIT-I, MADIT-II, MUSTT, DEFINITE, COMPANION e SCD-HeFT). Il modello utilizzato prevedeva che il beneficio in termini di riduzione di mortalità si mantenesse invariato per tutta la vita del pa-

ziente e che il generatore venisse sostituito ogni 5 anni. L'analisi dei costi includeva non solo il costo del dispositivo (peraltro più elevato del costo medio calcolato sul territorio nazionale, ovvero 27 975\$ per l'impianto e 18 390\$ per la sostituzione), ma anche i costi sostenuti per i controlli. Benché in due degli studi analizzati (CABG Patch e DINAMIT) la sopravvivenza sia stata minore nel gruppo di pazienti trattati con ICD rispetto ai controlli, la terapia con ICD ha consentito un guadagno da 1.01 a 2.99 QALY, con un costo per anno di vita guadagnato che variava da 24 500\$ a 50 700\$ ed un costo per QALY compreso in un range tra 34 000\$ e 70 200\$, quindi ben al di sotto del limite di 100 000\$ per QALY e ancora in territorio favorevole anche per il limite più ristretto di 50 000\$ per QALY. Gli autori della metanalisi hanno anche valutato diversi scenari sia in termini di costo del dispositivo sia in termini di durata della batteria. Riducendo il costo del dispositivo a 10 000\$, il range di spesa per QALY variava da 2900\$ a 52 400\$, mentre aumentando il costo del dispositivo a 60 000\$, il range di spesa era incluso tra 44 700\$ e 101 800\$. Analogamente, riducendo la durata della batteria a soli 3 anni, il range di spesa era compreso tra 41 200\$ e 88 600\$, mentre aumentando la durata a 7 anni, il range variava tra 30 800\$ e 62 300\$. Quello che è interessante notare è che anche nel peggiore scenario possibile in termini di selezione dei pazienti e quindi di efficacia, che è quello dello SCD-HeFT, il massimo costo calcolato arrivava a 101 800\$, quindi appena al di sopra del range di costo-efficacia accettato. Lo stesso lavoro evidenziava anche come la costo-efficacia dell'ICD nei diversi studi aumenta man mano che si allunga l'orizzonte temporale preso in considerazione, a dimostrare che in pazienti che hanno un alto rischio di morire di MI, perché, ad esempio, basso è il loro livello di comorbilità, la costo-efficacia degli ICD è molto maggiore.

Recentemente, alcuni autori inglesi<sup>142</sup> hanno valutato la costo-efficacia della CRT-P e CRT-D utilizzando un limite di costo-efficacia per QALY abbastanza ristretto, ovvero 30 000€ (equivalenti a circa 45 000\$). Lo studio ha simulato gli effetti di CRT-P o CRT-D su una coorte simulata di pazienti in classe NYHA III e IV con disfunzione ventricolare sinistra e QRS slargato. I risultati dello studio hanno dimostrato che la CRT-P ha una costo-efficacia incrementale rispetto alla sola terapia medica di 16 735€ (IC 95% 14 630-20 333€), con una probabilità del 91% di essere costo-efficace con il limite imposto di 30 000€. Per contro, la CRT-D ha avuto una costo-efficacia incrementale di 40 160€ (IC 95% 26 645-59 391€), con una probabilità di essere costo-efficace del 26% con il limite imposto specificato in precedenza.

Nonostante la differenza in termini di costo-efficacia tra le due terapie, anche i valori raggiunti dalla CRT-D rimangono in buona parte dei casi entro i valori canonici di costo-efficacia, tanto da spingere gli autori dello studio a sostenere che la CRT-D è probabilmente costo-efficace nel gruppo di pazienti più giovani e con un rischio più elevato di mortalità aritmica.

I dati appena riportati sembrano dunque coerenti con quelli esposti nei precedenti capitoli in cui si è discusso sulla tipologia dei pazienti che ricevono il maggiore beneficio clinico dalla terapia con ICD. Nonostante le analisi di costo-efficacia non debbano essere utilizzate per condizionare le decisioni terapeutiche ma per definire meglio i modi con cui preservare il valore delle risorse economiche investite, le informazioni che riguardano questo aspetto del complesso processo di selezione dei pazienti devono comunque essere tenute a mente.

## PROSPETTIVE

L'utilizzo dell'ICD è stato caratterizzato, negli anni, da una progressiva diffusione del suo utilizzo, legato principalmente all'allargamento delle indicazioni alla prevenzione primaria della MI. Negli ultimi anni, tuttavia, si sono verificati due eventi che hanno determinato l'arresto di questo trend di crescita<sup>143</sup>. Il primo è rappresentato dal fatto che un ulteriore allargamento delle indicazioni, con l'inclusione di pazienti con FEVS meno compromessa, non ha determinato una significativa riduzione della mortalità; il secondo, dal fatto che gli interventi terapeutici sull'infarto miocardico acuto, costituiti principalmente dall'angioplastica primaria, sono diventati particolarmente efficienti, per cui la percentuale di pazienti infartuati in cui residua una FEVS fortemente compromessa risulta in progressiva diminuzione. Questa ottimizzazione del trattamento della cardiopatia ischemica andrà verosimilmente acquisendo un peso sempre maggiore per cui, nel prossimo futuro, è lecito aspettarsi una progressiva contrazione dei nuovi impianti di ICD in prevenzione primaria. Se a ciò si aggiunge che nuove terapie al momento ancora allo stadio sperimentale (impianto di cellule staminali) potranno dare ulteriori vantaggi, questa prospettiva diventa ancora più realistica.

Contrariamente al trend in diminuzione di nuovi impianti di ICD, appare in aumento quello sull'uso della CRT-D<sup>144</sup>. Le ragioni di questo andamento sono legate al progressivo allargamento delle indicazioni alla CRT, alla maggiore aderenza alle raccomandazioni delle LG e alla diffusione di materiali più versatili e maneggevoli, capaci di rendere l'impianto sempre più semplice e meno rischioso. In questo senso la moderna tecnologia risulta molto innovativa fornendo addirittura nuove strategie di impianto. È attualmente in corso, infatti, uno studio di sicurezza e di fattibilità dell'impianto di un catetere direttamente all'interno del ventricolo sinistro, dopo una puntura transettale con accesso succlavio. Questa metodica, in un prossimo futuro, consentirà di poter collocare facilmente il catetere, all'interno del ventricolo sinistro, nella posizione ottimale, svincolando l'operatore dal limite anatomico costituito dall'albero venoso cardiaco e dal rischio di complicanze.

Sempre in relazione a nuove strategie di impianto, una interessante novità è costituita dal defibrillatore sottocutaneo<sup>145</sup>. Esso, infatti, utilizza un catetere posizionato in sede sottocutanea parallelamente al margine sternale sinistro ed un dispositivo la cui cassa viene posizionata in sede ascellare, in modo da poter abbracciare un'ampia porzione del muscolo cardiaco. Un importante vantaggio di questo sistema, rispetto a quello tradizionale intracardiaco, consiste in una ridotta sollecitazione meccanica sul catetere da parte dei tessuti, grazie alla sua posizione sottocutanea che ne riduce in tal modo il rischio di frattura. Un ulteriore beneficio può consistere, in caso di infezione, nell'assenza di rischio di endocardite e nella facilità e bassissimo rischio di rimozione di tutto il sistema stimolante, che deriva dal suo totale posizionamento extracardiaco. Tale sistema, attualmente disponibile per la pratica clinica ma ancora poco diffuso, necessita tuttavia di importanti miglioramenti, in modo da poter superare gli attuali limiti costituiti principalmente dall'incapacità di poter stimolare il cuore in modalità bicamerale o biventricolare. Inoltre, un problema che comunque si risolverà naturalmente con il trascorrere degli anni è costituito dalla scarsa esperienza a medio-lungo termine che ne limita, almeno per ora, la sua affidabilità.

Un limite degli ICD attualmente disponibili, che è stato quasi completamente superato nei pacemaker, è costituito dall'impossibilità o almeno dalla scarsa sicurezza a sottoporre il paziente a risonanza magnetica nucleare<sup>146</sup>. Questo tipo di indagine diagnostica, particolarmente importante nei casi in cui i tessuti molli siano l'oggetto dell'indagine diagnostica, può determinare, nella sede di impianto dei cateteri, lesioni del tessuto miocardico che possono portare alla necrosi. Tale evento è stato evitato, nei pacemaker, con l'uso di elettrodi capaci di disperdere l'energia elettromagnetica che si sviluppa durante l'esame lungo tutta la lunghezza del catetere evitando di convogliarla soltanto sulla punta. Nel prossimo futuro sicuramente saranno sviluppati dei sistemi simili anche per gli elettrodi da defibrillazione; attualmente, comunque, si è verificato che alcuni di quelli già in commercio hanno caratteristiche tali da consentire di eseguire la risonanza magnetica senza rischi.

Infine, interessanti prospettive riguardano il controllo remoto, una funzione relativamente recente nel campo più ampio del follow-up dei dispositivi, che acquista rilevanza particolare per gli ICD, che appare in crescita progressiva e che costituisce verosimilmente il futuro della cardiostimolazione<sup>147</sup>. Con tale tipo di monitoraggio, senza che il paziente debba fare nulla di specifico, è possibile effettuare un controllo quotidiano del dispositivo e ricevere presso il centro di controllo diversi allarmi che evidenziano problemi inerenti all'efficacia del sistema stimolante o riguardanti lo stato clinico del paziente. Tutto ciò sposta la strategia del follow-up da un controllo dell'apparecchio a quello dell'aritmia ed infine a quello globale del paziente (*patient management*). Il passo successivo consisterà nel dialogo bidirezionale con l'apparecchio, in modo da poter effettuare delle variazioni della programmazione senza che il paziente sia presente. La difficoltà sostanziale nella realizzazione di questa prossima evoluzione non è certamente tecnica, ma legata principalmente ad aspetti di sicurezza e medico-legali. Sarà pertanto necessaria un'ottimizzazione ed una standardizzazione delle procedure, in modo da evitare qualsiasi errore che potrebbe avere delle ripercussioni importanti sul paziente.

In conclusione, il quadro che emerge da questo *excursus* è quello di un campo in grande fermento ed evoluzione, in cui, a fianco di continue novità fornite dalla più moderna tecnologia, si sviluppa una continua riflessione sull'uso e sull'ottimizzazione degli ICD, in modo da ottenere risultati sempre migliori non soltanto nella prevenzione della MI, ma soprattutto nella gestione complessiva del paziente.

## RIASSUNTO

Nel decennio trascorso numerosi studi randomizzati controllati hanno dimostrato il grande beneficio offerto dal cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa aritmica nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra. Tali studi hanno rappresentato la base per la stesura delle linee guida e hanno contribuito ad allargare di molto le indicazioni e il numero degli impianti. L'analisi della realtà clinica quotidiana emersa dai risultati di ampi studi osservazionali ha però evidenziato alcuni importanti punti critici nell'articolato percorso di selezione-impianto-decorso clinico dei pazienti trattati con ICD, infatti: 1) circa un quarto degli apparecchi impiantati non è giustificato dall'evidenza clinica, 2) quasi la metà dei pazienti con indicazione non viene realmente impiantato, 3) il beneficio della terapia con ICD non sembra distribuirsi omogeneamente, 4) il bilancio tra i vantaggi e gli svantaggi della terapia con ICD è poco noto. È ve-



rosimile che il motivo di ciò vada attribuito alle linee guida che, basandosi su criteri di selezione molto standardizzati e su raccomandazioni generiche e poco circostanziate, possono generare incertezza, perplessità e talvolta scelte emozionali da parte del medico che deve garantire la terapia più idonea per il "suo paziente". In letteratura non mancano segnalazioni di questi dubbi.

Lo scopo di questo documento di consenso è fornire gli elementi di conoscenza più aggiornati che possano essere un utile complemento e un utile mezzo per una più appropriata interpretazione delle raccomandazioni delle linee guida sull'indicazione all'implan-

to di ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con grave disfunzione ventricolare.

**Parole chiave.** Defibrillatore impiantabile; Linee guida; Morte cardiaca improvvisa; Prognosi; Scompenso cardiaco; Tachiaritmie.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la dr.ssa Lara Baduena e il dr. Carlo Pignalberi per la collaborazione alla stesura del testo.

## BIBLIOGRAFIA

- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 20:225-37.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335: 1933-40.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-62.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- Kurtz SM, Ochoa JA, Lau E, et al. Implantation trends and patient profiles for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States: 1993-2006. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33: 705-11.
- I Registri dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC). <http://aiac.it/category/attivita/registri-aiac>.
- Al-Khatib SM, Hellkamp A, Curtis J, et al. Non-evidence-based ICD implantations in the United States. *JAMA* 2011;305:43-9.
- Mehra MR, Yancy CW, Albert NM, et al. Evidence of clinical practice heterogeneity in the use of implantable cardioverter-defibrillators in heart failure and post-myocardial infarction left ventricular dysfunction: findings from IMPROVE HF. *Heart Rhythm* 2009;6:1727-34.
- Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1111-21.
- Zoni Berisso M, Canonero D, Caruso D, Setti S, Domenicucci S. Uso profilattico del cardioverter-defibrillatore impiantabile nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra: come districarsi tra linee guida, pratica clinica, problemi etici e limitazione delle risorse. *G Ital Cardiol* 2008;9:338-54.
- Zoni Berisso M, Canonero D, Caruso D, Setti S, Domenicucci S. Terapia di risincronizzazione cardiaca in combinazione con la funzione di cardioversione-defibrillazione: considerazioni su una superiorità terapeutica ancora da dimostrare. *G Ital Cardiol* 2010;11:295-305.
- Greenston A, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1001-6.
- van Rees JB, Borleffs CJ, de Bie MK, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:556-62.
- Gould PA, Krahn AD; Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006;295:1907-11.
- Tung R, Swerdlow CD. Refining patient selection for primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: reeling in a net cast too widely. *Circulation* 2009;120:825-7.
- Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction  $\leq 30\%$  receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction  $\leq 30\%$  should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005;111:2537-49.
- Bracke FA, Dekker LR, van der Voort PH, Meijer A. Primary prevention with the ICD in clinical practice: not as straightforward as the guidelines suggest? *Neth Heart J* 2009; 17:107-10.
- Paperini L, Genovesi A, Carluccio M. La morte cardiaca improvvisa: prevenzione, quando opportuno! Da evidence-based medicine a family-based medicine. *G Ital Cardiol* 2006;7:224-7.
- Tavazzi L. A proposito di defibrillatori impiantabili e linee guida. *G Ital Cardiol* 2006;7:228-33.
- Inama G, Pedrinazzi C, Landolina M, et al.; ANMCO Arrhythmias, Heart Failure Areas. Use of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy: an Italian survey study on 220 cardiology departments. *J Cardiovasc Med* 2012; 13:675-83.
- Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Poll del Mese: Ritenete che le attuali linee guida sulle indicazioni all'ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa diano risposte sufficientemente esaurienti ai dubbi quotidiani del cardiologo? <http://www.tuttocuore.it/poll/default.html?ids=10> [ultimo accesso 10 settembre 2013].
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DG,

- Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2005: 865-908.
27. Fishman GI, Chung SS, DiMarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010;122: 2335-48.
28. De Ferrari GM, Sanzo A. Epidemiologia. In: Santini M, ed. Trattato italiano di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca. Vol 3. Aritmologia clinica. Torino: Centro Scientifico Editore, 2009:1185-90.
29. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1268-75.
30. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al.; Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254-61.
31. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med* 2009;43:644-8.
32. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
33. Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M; ATMA Investigators. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004;147:837-40.
34. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation* 1992;85(1 Suppl): 119-24.
35. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-6.
36. Mehta D, Carwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96:3215-23.
37. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004;95:754-63.
38. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-65.
39. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF, et al.; ATLAS Investigators. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001;22:1601-12.
40. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350: 2151-8.
41. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
42. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-23.
43. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
44. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
45. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
46. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289: 2685-94.
47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-38.
48. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95.
49. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, et al.; PainFREE Investigators. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:796-801.
50. Gulizia MM, Piraino L, Scherillo M, et al.; PITAGORA ICD Study Investigators. A randomized study to compare ramp versus burst antitachycardia pacing therapies to treat fast ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators: the PITAGORA ICD trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:146-53.
51. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al.; PREPARE Study Investigators. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;42:541-50.
52. Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, et al. A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention: the RELEVANT [Role of long detection window programming in patients with Left ventricular dysfunction, Non-ischemic etiology in primary prevention treated with a biventricular ICD] study. *Eur Heart J* 2009; 30:2758-67.
53. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al.; Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010;122:1265-71.
54. Moss AJ. What we have learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials. *Circ J* 2010;74: 1038-41.
55. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353:1471-80.
56. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al.; MADIT-II Investigators. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1811-7.
57. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-8.
58. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al.; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-96.
59. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Prysowsky EN, et al. A simple model using the MUSTT database can stratify total mortality and sudden death risk of coronary disease patients [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:425A.
60. Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol* 2003;56:826-32.
61. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012;9:42-6.
62. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: predic-

- tion of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
- 63.** Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al.; MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.
- 64.** Senni M, Santilli G, Parrella P, et al. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1076-82.
- 65.** Senni M, Parrella P, De Maria R, et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *Int J Cardiol* 2013;163:206-11.
- 66.** Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al.; MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;167:2710-8.
- 67.** Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al.; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
- 68.** Clemens M, Szegedi Z, Kardos L, et al. The Seattle Heart Failure Model predicts survival in patients with cardiac resynchronization therapy: a validation study. *J Card Fail* 2012;18:682-7.
- 69.** Smith T, Levy WC, Schaer BA, et al. Performance of the Seattle Heart Failure Model in implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2012;110:398-402.
- 70.** Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al.; MUSTT Investigators. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150-7.
- 71.** Goldberger JJ. Evidence-based analysis of risk factors for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009;6(3 Suppl):S2-7.
- 72.** Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2009;6:836-47.
- 73.** Clarke B, Howlett J, Sapp J, Andreou P, Parkash R. The effect of comorbidity on the competing risk of sudden and nonsudden death in an ambulatory heart failure population. *Can J Cardiol* 2011;27:254-61.
- 74.** Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al.; ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1896-904.
- 75.** La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al.; ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-7.
- 76.** Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Jorgensen R, et al.; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction Study Group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:689-98.
- 77.** Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2012;9:1256-64.e2.
- 78.** Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al.; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-84.
- 79.** Bailey JJ, Hodges M, Church TR. Decision to implant a cardioverter defibrillator after myocardial infarction: the role of ejection fraction vs other risk factor markers. *Med Decis Making* 2007;27:151-60.
- 80.** Wellens HJ, Schuilenburg RM, Durrer D. Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. *Circulation* 1972;46:216-26.
- 81.** Thomas KE, Josephson ME. The role of electrophysiology study in risk stratification of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:97-105.
- 82.** Mason JW, Winkle RA. Electrode-catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978;58:971-85.
- 83.** Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:673-80.
- 84.** Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW. Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:1436-42.
- 85.** Wyse DG, Talajic M, Hafley GE, et al. Antiarrhythmic drug therapy in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT): drug testing and as-treated analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:344-51.
- 86.** Schlapfer J, Rapp F, Kappenberger L, Fromer M. Electrophysiologically guided amiodarone therapy versus the implantable cardioverter-defibrillator for sustained ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction: results of long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1813-9.
- 87.** Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al.; MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2002;106:2466-72.
- 88.** Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al.; MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:98-107.
- 89.** De Ferrari GM, Rordorf R, Frattini F, Petracci B, De Filippo P, Landolina M. Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace* 2007;9:1151-7.
- 90.** Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:746-837.
- 91.** Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, et al. Differences in mechanisms and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:594-601.
- 92.** Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
- 93.** Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:739-45.
- 94.** Kron J, Hart M, Schual-Berke S, Niles NR, Hosenpud JD, McAnulty JH. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest* 1988;93:85-90.
- 95.** Meinertz T, Treese N, Kasper W, et al. Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by programmed electrical stimulation. *Am J Cardiol* 1985;56:337-41.
- 96.** Lunati M, Santini M, Bongiorno MG, et al. Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder - update 2011. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 2011;14:1-62.

97. Ypenburg C, van Erven L, Bleeker GB, et al. Benefit of combined resynchronization and defibrillator therapy in heart failure patients with and without ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:464-70.
98. Higgins SL, Yong P, Sheck D, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:824-7.
99. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, et al. Long-term reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results of extended echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1788-95.
100. Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;335:925.
101. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
102. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32.
103. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, et al.; InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Heart rate variability monitored by implanted device predicts response to CRT and long-term clinical outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1073-9.
104. Gold MR, Linde C, Abraham WT, Gardiwal A, Daubert JC. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. *Heart Rhythm* 2011;8:679-84.
105. Lin G, Rea RF, Hammill SC, Hayes DL, Brady PA. Effect of cardiac resynchronization therapy on occurrence of ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter defibrillators undergoing upgrade to cardiac resynchronization therapy devices. *Heart* 2008;94:186-90.
106. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, et al.; InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1442-9.
107. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677-87.
108. van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1143-51.
109. Swindle JP, Rich MW, McCann P, Burroughs TE, Hauptman PJ. Implantable cardiac device procedures in older patients: use and in-hospital outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:631-7.
110. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010;153:592-9.
111. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, et al. Impact of the main implantable cardioverter-defibrillator trials in clinical practice: data from the Italian ICD Registry for the years 2005-07. *Europace* 2009;11:465-75.
112. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2010;7:876-82.
113. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-12.
114. Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, Hasselblad V, Peterson ED. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J* 2011;18:503-14.
115. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-209.
116. Ko DT, Alter DA, Austin PC, et al. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study. *Am Heart J* 2008;155:324-31.
117. Cutro R, Rich MW, Hauptman PJ. Device therapy in patients with heart failure and advanced age: too much too late? *Int J Cardiol* 2012;155:52-5.
118. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009;120:835-42.
119. Lee DS, Tu JV, Austin PC, et al. Effect of cardiac and noncardiac conditions on survival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2408-15.
120. Parkash R, Stevenson WG, Epstein LM, Maisel WH. Predicting early mortality after implantable defibrillator implantation: a clinical risk score for optimal patient selection. *Am Heart J* 2006;151:397-403.
121. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
122. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204-12.
123. Singh SN, Poole J, Anderson J, et al.; SCD-HeFT Investigators. Role of amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J* 2006;152:974.e7-11.
124. Zareba W, Steinberg JS, McNitt S, Daubert JP, Piotrowicz K, Moss AJ; MADIT II Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator therapy and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:631-7.
125. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
126. Zecchin M, Merlo M, Pivetta A, et al. How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with "SCD-HeFT criteria?". *Am J Cardiol* 2012;109:729-35.
127. Peterson PN, Daugherty SL, Wang Y, et al.; National Cardiovascular Data Registry. Gender differences in procedure-related adverse events in patients receiving implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 2009;119:1078-84.
128. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:995-1000.
129. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, et al.; Cardiovascular Centers Participating in the Clinical Service Project. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. *Circulation* 2011;123:2526-35.
130. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator genera-

tor replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010;122:1553-61.

**131.** Krahn AD, Lee DS, Birnie D, et al.; Ontario ICD Database Investigators. Predictors of short-term complications after implantable cardioverter-defibrillator replacement: results from the Ontario ICD Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:136-42.

**132.** Goette A, Cantu F, van Erven L, et al. Performance and survival of transvenous defibrillation leads: need for a European data registry. *Europace* 2009;11:31-4.

**133.** Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-5.

**134.** Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1007-13.

**135.** Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069-76.

**136.** Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, et al.; European Heart Rhythm Association;

Heart Rhythm Society. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010;12:1480-9.

**137.** Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, et al. HRS/EHRA Expert Consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. *Europace* 2008;10:707-25.

**138.** Mueller PS, Jenkins SM, Bramstedt KA, Hayes DL. Deactivating implanted cardiac devices in terminally ill patients: practices and attitudes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:560-8.

**139.** Mueller PS, Hook CC, Hayes DL. Ethical analysis of withdrawal of pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator support at the end of life. *Mayo Clin Proc* 2003;78:959-63.

**140.** Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P,

Muzzarelli S, et al.; TIME-CHF Investigators. End-of-life preferences of elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:752-9.

**141.** Braithwaite RS, Meltzer DO, King JT Jr, Leslie D, Roberts MS. What does the value of modern medicine say about the \$50 000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care* 2008;46:349-56.

**142.** Bond M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Taylor RS. Is combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy a cost-effective option for left ventricular dysfunction? *Int J Cardiol* 2009;137:206-15.

**143.** Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet* 2011;378:722-30.

**144.** Cuculich PS, Joseph S. Cardiac resynchronization therapy: what? Who? When? How? *Am J Med* 2011;124:813-5.

**145.** Santini M, Cappato R, Andresen D, et al. Current state of knowledge and experts' perspective on the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25:83-8.

**146.** Martins RP, Baruteau AE, Treguer F, et al. Magnetic resonance imaging in patients with pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review. *Ann Cardiol Angeiol* 2010;59:221-8.

**147.** Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012;14:278-93.