

Organizzazione sanitaria: quale tipo di protezione?

Riccardo Cappato, Paolo Ferrero

Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia, Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 55S-57S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Riccardo Cappato

Centro di Aritmologia
Clinica ed
Elettrofisiologia
Policlinico San Donato
Via Morandi, 30
20097 San Donato
Milanese (MI)
E-mail:
riccardo.cappato@
grupposandonato.it

Concetti generali ed epidemiologia

L'introduzione delle attuali strategie terapeutiche nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (uso dei betabloccanti e rivascolarizzazione) ha ridotto di circa il 30% la mortalità da tale sindrome¹. Ciononostante la mortalità da infarto miocardico acuto che accede alle cure ospedaliere permane alta: circa 10% ad 1 anno. Una proporzione compresa tra il 20 e il 50% di tali eventi è rappresentata da morte improvvisa aritmica e si concentra nei primi 6 mesi, e più in particolare nel primo mese, essendo oltre il 50% degli eventi fatali costituito da aritmie. Da una analisi *post-hoc* dello studio VALIANT in pazienti con riduzione della funzione contrattile postinfartuale, la mortalità per eventi aritmici è risultata compresa tra l'1.2 e l'1.6% a 30 giorni². Tale dato è particolarmente sorprendente se si considera che proviene da una coorte di pazienti trattati precocemente con betabloccante, riperfusione e bloccanti del sistema renina-angiotensina.

La possibilità di distinguere tra il rischio di mortalità aritmica vs non aritmica costituisce un passo fondamentale nella stratificazione prognostica, in quanto permette di individuare sottogruppi di pazienti a rischio elevato di aritmie fatali e quindi di predisporre contromisure atte a trasformare tali morti in morti evitabili.

I vari tentativi compiuti per definire un algoritmo in grado di individuare in maniera accurata il rischio individuale sono falliti. La maggior parte degli indici sia non invasivi (variabilità della frequenza cardiaca, sensibilità barorecettoriale, potenziali tardivi, dispersione del QT) che invasivi (studio elettrofisiologico) sono gravati da due problemi fondamentali: si sono dimostrati ac-

curati nello stratificare il rischio di mortalità globale, sebbene con un basso valore predittivo positivo e negativo, ma non di predire la causa di morte (aritmica vs non aritmica); inoltre, i loro risultati non sono stati confermati su pazienti trattati con le più moderne strategie terapeutiche. Dall'analisi retrospettiva multivariata dei dati provenienti dai grandi trial² emerge come l'età, l'ipertensione arteriosa, una condizione preesistente di diabete, la classe Killip alla presentazione, una frequenza cardiaca >80 b/min, la riduzione della frazione di eiezione siano associati in maniera indipendente e significativa all'outcome aritmico a 30 giorni. Ad oggi, la validità di tali conclusioni non è ancora stata confermata in un protocollo *ad hoc*, con disegno prospettico.

Nell'unico studio disponibile con tali caratteristiche (MRFAT), sono stati purtroppo censurati gli eventi occorsi nei primi 40 giorni. In ogni caso, in tale studio, gli unici indici in grado di predire in maniera indipendente gli eventi aritmici precoci si sono dimostrati la frazione di eiezione e la presenza di aritmie ventricolari non sostenute³.

È attualmente in corso un protocollo allo scopo di valutare in maniera prospettica l'efficacia di una strategia di stratificazione precoce, entro i primi 30 giorni. Sulla scorta delle precedenti evidenze le variabili che entreranno nel modello multivariato saranno: la frazione di eiezione, la frequenza cardiaca basale e la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta⁴.

Interventi

Esaminando gli studi di intervento emergono una serie di apparenti paradossi. Primo,

a fronte di una significativa aggregazione di eventi aritmici nel primo mese dopo un infarto miocardico acuto, particolarmente in presenza di bassa frazione di eiezione ed aritmie ventricolari non sostenute, ad oggi, questa fascia di pazienti non rientra nelle indicazioni all'impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD). Secondo, la maggior parte dei trial clinici con un braccio di intervento in cui i pazienti sono stati sottoposti ad impianto di ICD, l'intervallo di tempo medio tra l'evento indice (infarto miocardico acuto) ed arruolamento è >2 anni (fino a 6 anni per il MADIT II⁵). Terzo, l'analisi dei risultati dei trial in prevenzione primaria, ed in particolare del MADIT II, evidenziano come le curve relative alle stime di sopravvivenza del braccio trattamento e del braccio controllo divergano significativamente solo dopo alcuni mesi dall'evento acuto. Inoltre, nell'unico trial clinico focalizzato su pazienti con recente infarto miocardico acuto (DINAMIT) arruolati entro 40 giorni dall'evento indice non è stata osservata una riduzione significativa della mortalità globale⁶.

Tali dati epidemiologici sembrano peraltro essere consistenti con la fisiopatologia del rimodellamento postinfartuale, per la quale la terapia medica e riperfussiva, instaurate precocemente, determinano un recupero sostanziale della funzione contrattile e quindi una stabilizzazione del substrato aritmico. Tuttavia, i risultati sopra citati si prestano anche ad un'altra interpretazione. Il tempo di latenza medio tra evento acuto ed arruolamento nei trial in prevenzione primaria ha verosimilmente determinato una selezione di quei pazienti sopravvissuti al picco precoce di eventi aritmici e che al tempo stesso hanno subito l'esito infausto del rimodellamento ventricolare. In questo sottogruppo di pazienti la mortalità globale è determinata in maniera significativa da eventi cardiaci non aritmici, per esempio legati a disfunzione di pompa, spiegando l'apparente riduzione di efficacia primaria del trattamento elettrico.

In ogni caso, l'ipotesi di estendere a tutti i pazienti con depressione della funzione contrattile l'impianto precoce di ICD non appare razionale sul piano fisiopatologico, essendo costretti ad impiantare un numero elevato di dispositivi in pazienti che andranno incontro ad un recupero della funzione contrattile e ad una stabilizzazione del substrato. Peraltro, gli indici non invasivi finora testati (frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca, frazione di eiezione), anche combinati tra loro non si sono dimostrati sufficientemente accurati nel selezionare un sottogruppo di pazienti che beneficia in maniera significativa dell'impianto precoce del defibrillatore⁷.

Defibrillatore automatico esterno e defibrillatore indossabile

Grazie alla capacità di effettuare la diagnosi tra ritmo defibrillabile e non defibrillabile con una buona sensibilità e specificità (>95%), il defibrillatore automatico

è stato proposto come uno strumento in grado di permettere un rapido ed efficace accesso alla terapia elettrica precoce dell'arresto cardiaco.

Dall'esame della letteratura emergono tre principali contesti di applicabilità di questa tecnologia ai quali si è tentato di dar seguito ad altrettanti programmi di implementazione: il contesto comunitario, vale a dire luoghi pubblici ad elevata densità di frequentazione⁸, gli operatori dell'emergenza cosiddetti laici⁹ e il contesto domiciliare.

Per quanto riguarda i primi due contesti, alcune esperienze pilota estremamente qualificanti si sono già concluse fornendo risultati incoraggianti, evidenziando un aumento della percentuale di sopravvivenza, fino al 56%, in alcuni studi, contro il 5% stimato tra i soggetti soccorsi nell'ambito delle strategie abituali¹⁰. Dall'analisi di queste esperienze emergono tuttavia due criticità fondamentali: le percentuali di sopravvivenza sono direttamente correlate alla latenza tra l'arresto e l'intervento, rimanendo il fattore tempo un invalicabile punto limitante l'efficacia di tali tecnologie; in secondo luogo, la maggior parte degli arresti cardiaci nella popolazione di cardiopatici ad alto rischio (postinfartuati con bassa frazione di eiezione o in attesa di trapianto) avvengono a domicilio¹¹. In questa ottica si inserisce lo sviluppo di programmi di defibrillazione precoce nel contesto familiare/domiciliare. I dati della letteratura a tale riguardo sono estremamente scarsi. Un primo studio del 1989 non aveva evidenziato alcun beneficio dalla distribuzione del defibrillatore automatico esterno in questo ambito¹², mentre uno studio più recente¹³ ha fornito dati più incoraggianti, sebbene si tratti di esperienze effettuate su gruppi molto limitati e selezionati.

I limiti maggiori nell'implementazione del defibrillatore automatico esterno domiciliare su larga scala sono rappresentati dalla necessità che l'arresto sia testimoniato e che si intervenga nell'arco di pochi minuti, coinvolgendo, quindi, in maniera attiva i familiari, con conseguenze psico-emotive non trascurabili.

Un'alternativa proposta per superare queste problematiche è rappresentata dal defibrillatore indossabile. Tale dispositivo è stato concepito con il preciso intento di gestire situazioni caratterizzate da un rischio elevato ma transitorio. Esso è stato preliminarmente testato su un ristretto gruppo di pazienti, reduci da un arresto cardiaco¹⁴, dimostrando un'efficacia del 100% nel terminare episodi indotti di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare.

Sulla base di questi risultati preliminari, sono stati disegnati due trial clinici: il WEARIT (177 pazienti) e il BIROAD (289 pazienti). Sono stati arruolati pazienti con grave depressione della funzione ventricolare in fase precoce postinfartuale, con o senza documentazione di aritmie ventricolari nelle prime 48 h. Nel secondo trial sono stati arruolati pazienti con documentazione di aritmie ventricolari in fase precoce (48 h) dopo intervento di bypass aortocoronarico. Si sono verificati due interventi efficaci nel WEARIT e quattro nel BIROAD.

Si sono verificati due interventi non efficaci, di cui uno con esito fatale in pazienti che non indossavano correttamente il dispositivo. Il tasso di interventi inappropriati è stato dello 0.67% ad 1 mese¹⁵.

Conclusioni

La mortalità legata ad eventi aritmici costituisce circa il 20% di tutti gli eventi fatali registrati nella storia naturale della cardiopatia ischemica. Allo stato attuale non esistono predittori affidabili validati in maniera prospettica.

Al fine di individuare delle strategie in grado di minimizzare questa non trascurabile quota di mortalità, si delineano due ipotesi di lavoro:

- individuare in maniera prospettica dei parametri di stratificazione da utilizzare precocemente per identificare dei sottogruppi a rischio particolarmente elevato; ipotesi come si è detto ancora in corso di studio;
- adottare delle strategie alternative temporanee ma efficaci, quali il defibrillatore automatico esterno o il defibrillatore indossabile, da impiegare come ponte verso un'evoluzione clinica del paziente più favorevole o verso l'impianto definitivo.

Bibliografia

1. Yap YG, Duong T, Bland M, et al. Temporal trends on the risk of arrhythmic vs non-arrhythmic death in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *Eur Heart J* 2005; 26: 1385-93.
2. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al, for the lasartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-8.
3. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 652-8.
4. Steinbeck G, Andresen D, Senges J, Hoffmann E, Seidl K, Brachmann J, for the IRIS Investigators. Immediate Risk-Stratification Improves Survival (IRIS): study protocol. *Europace* 2004; 6: 392-9.
5. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the 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.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al, for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
7. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, et al, for the BEST + ICD Trial Investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The BEta-blocker STrategy plus ICD trial. *Europace* 2005; 7: 327-37.
8. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillator. *N Engl J Med* 2002; 347: 1242-7.
9. Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, et al. Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002; 106: 1058-64.
10. Van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 1312.
11. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.
12. Eisenberg MS, Moore J, Cummins RO, et al. Use of the automatic external defibrillator in homes of survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 443-6.
13. Snyder DE, Uhrbrock K, Jorgenson DB, et al. Outcomes of AED use in businesses and homes [abstract]. *Circulation* 2002; 106 (Suppl II): 664.
14. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, eek S, Heilman MS, Szymkiewicz SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1253-6.
15. Feldman AM, Klein H, Tchou P, et al, for the WEARIT and BIROAD Investigators and Coordinators. Use of a wearable defibrillator in terminating tachyarrhythmias in patients at high risk for sudden death: results of the WEARIT/BIROAD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 4-9.