- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

Terapia di risincronizzazione cardiaca in combinazione con la funzione di cardioversione-defibrillazione: considerazioni su una superiorità terapeutica ancora da dimostrare

Massimo Zoni Berisso, Daniele Canonero, Davide Caruso, Sergio Setti, Stefano Domenicucci

Divisione di Cardiologia, Ospedale Padre A. Micone, ASL 3 Genovese, Genova

Key words:
Cardiac resynchronization therapy; Heart failure; Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has proven a very useful tool to treat heart failure (HF). In HF patients with severely depressed left ventricular dysfunction and ventricular dyssynchrony who remain symptomatic despite optimal medical therapy, the "reverse remodeling" induced by CRT leads to a significant improvement of survival and quality of life. The addition of the cardioversion-defibrillation function to CRT (CRT-D) is considered a further beneficial effect to reduce overall mortality secondary to a decrease in sudden death rate. Unfortunately, the amount of this additional benefit is still uncertain; in particular, how much the cardioversion-defibrillation function contributes to prolong patient survival remains to be elucidated. Such uncertainty leads to a different therapeutic approach to HF patients, i.e., an extended or restricted use of CRT-D devices. Even the most recent guidelines do not provide a clear answer to this question. The present review summarizes the current evidence regarding efficacy, effectiveness, safety, and cost-effectiveness of CRT and CRT-D, and suggests some practical solutions to the appropriate use of CRT-D on the basis of clinical, ethical and socio-economic considerations.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (4): 295-305)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 28 aprile 2009; nuova stesura il 10 agosto 2009; accettato il 17 settembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Zoni Berisso

Divisione di Cardiologia
Ospedale Padre A. Micone
ASL 3 Genovese
Via D. Oliva, 22
16153 Genova
E-mail:
massimo.zoniberisso@libero.it

Lo scompenso cardiaco (SC) è una delle cause più frequenti di morbilità e mortalità nelle nazioni economicamente più sviluppate e una delle maggiori cause di ospedalizzazione nella popolazione di età >60 anni[1,2]. Si stima che in Europa e negli Stati Uniti il solo SC sintomatico colpisca lo 0.4-2% della popolazione generale e circa il 10% dei soggetti di età >70 anni[3,4]. La prognosi dei pazienti con SC è scadente tanto che circa la metà di questi muore entro 5 anni dalla diagnosi[3].

Nonostante la progressiva introduzione di farmaci capaci di migliorare il decorso clinico della malattia, buona parte dei pazienti con SC rimane ancora sintomatica ed esposta ad un elevato rischio (circa 90% dei casi) di morte cardiaca (SC progressivo 50% dei casi, morte improvvisa aritmica 30-40%, ischemia acuta 5-10%)[5].

Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90 è stato evidenziato che nei pazienti con SC la presenza di ritardi della conduzione inter- e intraventricolare può causare una desincronizzazione elettromeccanica (dissincronia cardiaca) capace a sua volta di peggiorare il quadro anatomo-funzionale ventricolare ("rimodellamento") e la gravità dello SC[6]. Negli anni successivi è stato poi dimostrato che tale "rimodellamento" può essere parzialmente o totalmente corretto ("rimodellamento inverso") dalla stimolazione elettrica di entrambi i ventricoli (terapia di risincronizzazione cardiaca, CRT)[6-11]. Più recentemente, infine, è stato evidenziato che nei pazienti con SC refrattario a terapia medica ottimale, disfunzione ventricolare sinistra sistolica e dissincronia cardiaca, la CRT associata o meno alla funzione di cardioversione-defibrillazione (CRT-D) migliora significativamente la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*[12,13].

Purtroppo, i risultati di questi studi non sono stati in grado di chiarire il vantaggio aggiunto dalla CRT-D a quello della sola CRT in termini di allungamento della sopravvivenza[12-15]. Più specificamente, non è stato ancora possibile stabilire: 1) in quale misura la CRT riesca a modificare il meccanismo eziopatogenetico capace di generare tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita, 2) se la sola CRT possa rendere superfluo l'uso della funzione di cardioversione-defibrillazione (CD) di *back-up* per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa (MCI) e 3) quando sia indicata la CRT-D.

La mancanza di certezze su questi argomenti è tuttora motivo di opinioni contrastanti e comportamenti terapeutici opposti (uso molto esteso o molto limitato della CRT-D) che a nostro avviso sono dettati più da ragioni di "medicina difensiva" che da "evidenza medica"[16-19].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Lo scompenso cardiaco (SC) è una delle cause più frequenti di morbilità e mortalità nelle nazioni economicamente più sviluppate e una delle maggiori cause di ospedalizzazione. Circa la metà di questi pazienti muore entro 5 anni dalla diagnosi: la metà per SC progressivo e circa il 40% per morte improvvisa aritmica. Nell'ultimo decennio è stato evidenziato che nei pazienti con SC refrattario a terapia medica ottimale, grave disfunzione e dissincronia ventricolare la terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) associata o meno alla funzione di cardioversione-defibrillazione (CRT-D) migliora significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita.

Questioni aperte. I risultati degli studi che così chiaramente hanno evidenziato il vantaggio prodotto dalla CRT sul prolungamento della sopravvivenza e sulla qualità della vita non sono stati in grado però di chiarire quanto di questo vantaggio è attribuibile alla funzione di cardioversione-defibrillazione (CD) usata per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa. Più specificamente, questi studi non hanno ancora consentito di stabilire se la sola CRT possa rendere superfluo l'uso della funzione di CD di *back-up* oppure se sia sempre necessario combinare i due tipi di terapia. L'incertezza che deriva da questa carenza di informazioni è motivo di comportamenti terapeutici differenti (uso molto allargato o molto limitato della funzione di CD) e di un potenziale uso inadeguato delle risorse umane e finanziarie. Neppure le più recenti linee guida sull'argomento sembrano aiutare a chiarire il problema.

Le ipotesi. Le evidenze scientifiche suggeriscono che vi siano elementi che possono contribuire ad identificare con buona probabilità quei pazienti che potranno giovarsi in maggiore o minore misura dell'abbinamento della risincronizzazione cardiaca con la funzione di CD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa. Questi elementi derivano da un complesso processo di sintesi tra dati scientifici e considerazioni etiche e socio-economiche. Sulla base di questi elementi si può ragionevolmente ritenere che l'uso della funzione di CD: 1) è indicata nei pazienti più giovani (<75 anni), con bassa comorbilità e/o elevato rischio di morte cardiaca improvvisa, 2) non è indicata nei pazienti di età >80 anni, in classe NYHA IV o con grave comorbilità, 3) può essere indicata nei rimanenti pazienti.

Qui di seguito si cercherà di analizzare nel dettaglio le problematiche legate all'indicazione alla CRT con o senza funzione di CD e di proporre soluzioni capaci di conciliare le posizioni più divergenti basandosi su considerazioni cliniche, etiche e sociali.

Problemi clinici

Limiti delle raccomandazioni delle linee guida

Le più recenti indicazioni sull'utilizzo della CRT e della CRT-D provengono dalle linee guida 2008 sul trattamento dello SC della Società Europea di Cardiologia e da quelle sulla diagnosi e trattamento dello SC nell'adulto dell'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2009. Esse prevedono che la CRT vada riservata a pazienti con SC resistente a terapia medica ottimale, in classe funzionale NYHA III-IV, con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤35%, e con dissincronia ventricolare (QRS ≥120 ms) (classe I, livello di evidenza A) e che l'uso aggiuntivo della funzione di CD per la prevenzione primaria della MCI sia riservato a tutti i pazienti con indicazione ad impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD) (classe I, livello di evidenza A) con un'aspettativa di vita >1 anno e con un basso grado di comorbilità[20,21].

Considerazioni

Le indicazioni alla CRT-D con limiti così poco definiti appaiono discutibili per numerosi motivi. Prima di tutto perché appare difficile proporre un'indicazione di classe I, livello di evidenza A quando gli elementi a suo sostegno provengono da un solo studio (COMPANION: unico a confrontare l'efficacia della CRT-D verso la terapia medica)[12] che ha ricevuto critiche da un punto di vista metodologico perché sottodimensionato e di durata troppo breve per trarre conclusioni vincolanti (vedi oltre)[16]. In secondo luogo perché le indicazioni suggerite non tengono conto che il cuore sottoposto a CRT modifica di molto la sua predisposizione a sviluppare aritmie ventricolari (vedi oltre). In terzo luogo perché le linee guida non forniscono criteri di scelta chiari come nel caso della presenza delle comorbilità (quali e quante?) oppure non sembrano del tutto condivisibili come quando si parla di attesa di vita >1 anno (limite troppo stretto poiché nei pazienti con grave disfunzione ventricolare un significativo vantaggio dell'uso dell'ICD si comincia a intravedere solo dopo i primi 18-24 mesi dall'impianto)[22,23]. Infine, perché limitandosi a suggerire di usare i criteri proposti per l'impianto di un ICD, non si fa altro che riproporre in un differente contesto problematiche non ancora risolte.

Storia clinica dei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

I pazienti con SC grave mostrano una mortalità elevata anche se trattati con terapia medica ottimale: tra il 12% e il 19% entro il primo anno di osservazione, 12%/anno successivamente[12,13,24]. In questi pazienti, in particolare, il rapporto MCI/morte per SC può variare in funzione di specifiche condizioni: 1) appartenenza alla classe funzionale NYHA (2:5 in classe III, 1:4 in classe IV)[25], 2) età (3:7 per età <80 anni, 1:4 per età >80 anni)[26] e 3) combinazioni di variabili clinico-strumentali come dimostrato dal sistema di stratificazione prognostica a punteggio Seattle Heart Failure Model (SHFM) (Tabella 1)[27,28].

La prognosi dei pazienti con SC è fortemente condizionata anche dalla comorbilità[29]. Da alcuni studi appare infatti che la presenza di tre o più delle seguenti condizioni: età >75 anni, insufficienza renale o respiratoria, diabete

Tabella 1. Previsione del tipo di morte nei pazienti con scompenso cardiaco secondo il Seattle Heart Failure Model (SHFM)[27].

	Punteggio SHFM				
	0	1	2	3	4
MCI (%/anno)	3.8	5.8	10.3	25	25
Morte SC (%/anno)	0.8	3.2	11.7	28.4	65
Rapporto incidenza MCI/morte SC	5:1	2:1	1:1	1:1	2:5

MCI = morte cardiaca improvvisa; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

complicato, malattia vascolare periferica, fibrillazione atriale, aggrava drammaticamente la prognosi. In questi pazienti i tassi di mortalità globale raggiungono livelli particolarmente elevati (25% entro 1 anno, 45% entro 18 mesi) (Tabella 2)[28,30,31] che non si modificano di molto anche dopo l'impianto di un ICD (Tabella 3)[27,30-38]. I dati appena citati sembrano confermati anche da quelli di alcuni recenti grandi studi multicentrici quali: 1) SCD-HeFT e COMPANION in cui appare che l'età più avanzata (>65 anni) mitiga l'efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità [hazard ratio (HR) 0.86, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.62-1.18 e HR 0.69, IC 0.48-1.00][23,36], 2) MADIT II in cui appare che nei pazienti affetti da grave insufficienza renale (creatininemia ≥2.5 mg/dl o azotemia ≥50 mg/dl) o in quelli che presentano tre o più delle seguenti condizioni: classe NYHA >II, fibrillazione atriale, QRS >120 ms, età >70 anni, azotemia compresa tra 26 e 50 mg/dl, la terapia con ICD non migliora la sopravvivenza[35] e 3) MADIT II con follow-up esteso a 8 anni (dati preliminari) da cui risulta che la terapia con ICD riduce significativamente la mortalità totale esclusivamente nei pazienti che non hanno sviluppato sintomi di SC nei primi 4 anni di follow-up (HR 0.87, p = 0.34; valore di p per interazione tra ICD e SC = 0.04) o che sono stati esposti ad una minima quantità di stimolazione ventricolare destra da parte dell'ICD (HR 0.88, p = 0.35)[39].

Considerazioni

I dati appena esposti, sebbene non si riferiscano specificamente a pazienti sottoposti alla CRT, evidenziano che all'interno del gruppo di soggetti con SC grave il tipo di morte è influenzato da determinate condizioni cliniche. In particolare, l'elevata comorbilità, l'età avanzata o l'appartenenza alla classe NYHA IV influenzano negativamente la prognosi. Ciò potrebbe rendere inutile o poco determinante l'effetto della funzione di CD sulla sopravvivenza. Infatti se si considera che tra tutti i pazienti affetti da SC oltre il 70% presenta un'età >75 anni, che il 15% è in classe NYHA IV e che circa il 40% è portatore di 5 o più comorbilità il timore che il vantaggio offerto dalla funzione di CD in aggiunta alla CRT possa essere effimero se non si effettua un'adeguata preselezione assume una ragionevole concretezza[23,29,36-38]. Timore che, secondo i dati preliminari dello studio MADIT II Extension sembrerebbe proporsi nel lungo periodo anche per quei pazienti che dopo l'impianto dell'ICD sviluppano un peggioramento del quadro clinico o spontaneamente (comparsa di sintomi di SC) o in seguito alla dissincronia cardiaca prodotta da una prolungata esposizione alla stimolazione ventricolare destra[39]. In accordo con Goldberg e Jessup[40] si può dunque affermare che i pazienti con SC più giovani, meno sintomatici e con minore comorbilità sono quelli a più alto rischio di MCI e

Tabella 2. Comorbilità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco.

Autori	Predittori di mortalità	Marcatori di rischio	Rischio di morte		
			A 1 anno	A 18 mesi	A 5 anni
Mozaffarian et al.[28]	Età, sesso, eziologia cardiopatia, FEVS, classe NYHA, pressione arteriosa, sodiemia, creatininemia, uricemia, emocromo, terapia (BB, ACEI)	SHFM score 1 SHFM score 2 SHFM score 3 SHFM score 4		MCI: 5.8%/anno MCI: 10.3%/anno MCI: 25%/anno MCI: 25%/anno	
Huynh et al.[30]	Età >75 anni, malattia coronarica, malattia vascolare periferica, demenza, sodiemia <135 mEq/l, pressione arteriosa <120 mmHg, azotemia >30 mg/dl	2 o 3 predittori ≥4 predittori	MT: 25% MT: 75%		MT: 80 MT: 100%
Bouvy et al.[31]	Età (per anno), maschi, diabete, insufficienza renale, edema alle caviglie, peso (per kg), pressione arteriosa <110 mmHg, no BB	≥1 e <7 ≥7 e <11 ≥11		MT: 46% MT: 52% MT: 80%	

ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BB = betabloccanti; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; MCI = morte cardiaca improvvisa; MT = morte totale; SHFM = Seattle Heart Failure Model.

Tabella 3. Comorbilità e mortalità totale nei pazienti con cardioverter-defibrillatore impiantabile.

Autori	Predittori di mortalità	Marcatori di rischio	Rischio di morte	
			A 1 anno	A 2 anni
Parkash et al.[32]	Età >80 anni, creatinina >1.8 mg/dl, NYHA III-IV, FA	2 predittori ≥3 predittori	37 42	
Lee et al.[34]	Età >70 anni, malattia vascolare periferica, malattia polmonare ostruttiva, insufficienza renale, SC, diabete complicato	≥2 predittori ≥2 predittori + SC 6 mesi prima di ICD	20 50	35 65
Goldenberg et al.[35]	Età >70 anni, FA, QRS >120 ms, NYHA >II, azotemia >26 mg/dl	≥3 predittori	29	

FA = fibrillazione atriale; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; NYHA = New York Heart Association; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

pertanto quelli che possono ricevere il maggior vantaggio dalla CRT-D.

Effetto della terapia di risincronizzazione cardiaca con o senza funzione di cardioversione-defibrillazione sulla sopravvivenza

Nell'ultimo decennio grandi studi multicentrici, metanalisi e studi osservazionali, i cui risultati vengono esposti qui di seguito, hanno analizzato il differente effetto della CRT e della CRT-D sulla sopravvivenza[8-15,24].

Studi multicentrici

Due soli studi multicentrici randomizzati e controllati, il COMPANION e il CARE-HF, hanno analizzato il problema e dimostrato un effetto favorevole della CRT sulla mortalità totale[12,13,24]. Lo studio COMPANION (1500 pazienti arruolati, follow-up medio 14 mesi) ha analizzato l'effetto della CRT e della CRT-D nei confronti della terapia medica ottimale. Nonostante alcuni importanti limiti metodologici (numerosità bassa per permettere il confronto tra CRT e CRT-D, follow-up troppo breve perché interrotto prematuramente a causa del raggiungimento del numero programmato di eventi)[16] i risultati hanno mostrato che a 12 mesi solo la CRT-D si accompagna ad una riduzione significativa della mortalità totale nei confronti della terapia medica ottimale (7% assoluta, 36% relativa; HR 0.64, IC 0.48-0.86; p = 0.004), mentre la CRT si associa esclusivamente ad una tendenza alla riduzione (4% in valore assoluto, 21% in valore relativo, HR 0.76, IC 0.58-1.01, p = 0.06). La differenza tra i due tassi di mortalità (massima 3%) va tuttavia ad annullarsi a 24 mesi[12]. Questo comportamento deriva dal differente decorso clinico dei pazienti appartenenti alle classi NYHA III e IV. Infatti in una sottoanalisi dello stesso studio appare che dopo 2 anni dall'impianto il sottogruppo in classe NYHA III trattato con CRT-D mostra una mortalità più bassa rispetto a quella osservata nel sottogruppo trattato con CRT (20 vs 23%), mentre nel sottogruppo in classe NYHA IV la mortalità aumenta (55 vs 45%)[41]. La stessa sottoanalisi ha fornito altri due dati molto interessanti: 1) nei soggetti in classe NYHA IV il tempo di comparsa della MCI non differisce tra i pazienti trattati con CRT-D o CRT (HR 0.35, IC 0.14-1.18, p = 0.07), 2) nei pazienti in classe NYHA III la frequenza della MCI è 4.5%/anno nel sottogruppo trattato con CRT e 2.5%/anno in quello trattato con CRT-D[41]. Lo studio CARE-HF Extension Phase (800 pazienti arruolati, follow-up medio 37 mesi) ha messo a confronto la CRT e la terapia medica ottimale. Da questo studio è emerso che la CRT è in grado di ridurre la mortalità totale del 4.3%/anno in valore assoluto (HR 0.60, IC 0.47-0.77, p <0.0001) attraverso una riduzione della morte sia per SC (2.1%/anno, p = 0.03) che per MCI (1.8%/anno, p = 0.005). Tra i pazienti trattati con CRT la MCI colpisce il 2.5% dei pazienti/anno[24].

Studi di metanalisi

Recentemente sono state pubblicate due metanalisi sull'argomento. La prima metanalisi di Rivero-Ayerza et al.[15] (5 studi per un totale di 2370 pazienti) ha mostrato che la CRT riduce significativamente la mortalità totale rispetto alla terapia medica ottimale (assoluta 3.8% e relativa 29%; odds ratio 0.71; IC 0.57-0.88) con un effetto esclusivo di riduzione della morte per SC. Da questa metanalisi appare anche che nei soggetti trattati con CRT la MCI rappresenta ancora un terzo di tutte le morti. La seconda metanalisi di McAlister et al.[14] (14 studi randomizzati e 191 non randomizzati per un totale di 13 600 pazienti) ha dimostrato che: 1) la CRT riduce la mortalità totale rispetto alla terapia medica (assoluta 2.3%; HR 0.78, IC 0.67-0.91), 2) la riduzione della mortalità è dovuta prevalentemente alla riduzione della morte per SC (HR 0.64, IC 0.49-0.84), 3) la CRT-D non determina una significativa maggiore riduzione della mortalità rispetto alla CRT, e 4) nonostante la frequenza della MCI nei pazienti trattati con CRT-D sia più bassa rispetto a quella nei trattati con sola CRT, la sopravvivenza non cambia[14].

Studi osservazionali

A tutt'oggi un solo studio con buona numerosità di popolazione sembra fornire informazioni utili sull'effetto della CRT e della CRT-D nella pratica clinica: il registro MILOS (1300 pazienti, CRT-D 56%). Da questo studio appare che durante un follow-up medio di 36 mesi i sottogruppi di pazienti sottoposti a CRT e CRT-D sono gravati da un tasso di eventi (morte, trapianto cardiaco, assistenza ventricolare) non significativamente differente (rispettivamente 8.7%/anno e 8.3%/anno; HR 0.83, IC 0.58-1.17, p = 0.284) e che, anche se il sottogruppo in terapia con CRT-D presenta una incidenza di MCI più bassa rispetto a quello in terapia con CRT (rispettivamente 0.2% e 3% per anno; HR 0.04, IC 0.00-0.28, p <0.002), la sopravvivenza rimane sostanzialmente sovrapponibile (p = 0.118)[42].

Considerazioni

Nonostante la mancanza di studi specificamente indirizzati a confrontare la differenza di efficacia tra CRT-D e CRT non consenta di esprimere pareri definitivi sulla superiorità di una terapia rispetto all'altra e nonostante i risultati degli studi appena citati mostrino che la CRT-D ha una maggiore capacità di ridurre la MCI rispetto alla CRT, la sensazione che proviene dall'analisi complessiva dei dati pubblicati è che nella popolazione generale con SC grave i due tipi di terapia si equivalgono. Meglio ancora, che la potenziale maggiore efficacia della CRT-D sulla CRT si annulli nel medio periodo a causa di un aumento della mortalità per SC[14]. I risultati sembrano invece più favorevoli all'uso della CRT-D, anche se in misura modesta e non significativa, nel sottogruppo di pazienti in classe NYHA III. In questi casi infatti la CRT-D riduce la frequenza della MCI di circa il 2%/anno anche nel medio periodo, purtroppo però senza annullarla completamente (persistenza di MCI ancora nel 2.5-3% dei pazienti/anno)[41,43].

Effetto della terapia di risincronizzazione cardiaca sui meccanismi eziopatogenetici delle aritmie

All'inizio dell'era della stimolazione biventricolare, in seguito ai risultati di alcuni studi sperimentali, era stato ipotizzato che la CRT potesse predisporre allo sviluppo di tachicardia ventricolare (TV) da torsione di punta e quindi ad un maggior rischio di MCI[44,45]. Ciò a causa di un possibile aumento della dispersione della refrattarietà ventricolare dovuto all'inversione della normale sequenza di attivazione elettrica (endo-epicardica) prodotta dalla stimolazione epicardica del ventricolo sinistro. Fortunatamente questa ipotesi è stata invalidata dai risultati di altre inda-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

gini. In uno studio eseguito con elettrocardiografia ad alta risoluzione Berger et al.[46] hanno infatti dimostrato una significativa riduzione della dispersione della refrattarietà ventricolare dopo pacing biventricolare, mentre in studi clinici, Abraham et al.[8] e Young et al.[47] hanno potuto escludere la proaritmicità della stimolazione biventricolare. Altri studi hanno poi dimostrato un effetto di protezione della CRT verso lo sviluppo di tachiaritmie ventricolari complesse. Tra questi Zagrodzky et al.[48] hanno evidenziato che la CRT è in grado di ridurre in modo significativo l'inducibilità di TV sostenute monomorfe in pazienti con cardiopatia ischemica, mentre Higgins et al.[49] hanno dimostrato una riduzione significativa del numero delle TV e fibrillazioni ventricolari (FV) spontanee durante il periodo di stimolazione biventricolare. Altri studi osservazionali hanno infine evidenziato che la CRT usata come primo approccio o come *upgrading* di una stimolazione mono- o bicamerale si accompagna a una netta riduzione della frequenza di comparsa di TV/FV spontanea[50,51].

Considerazioni

Si può ipotizzare che diversi meccanismi, tutti collegabili al "rimodellamento inverso", possano essere alla base del favorevole effetto elettrofisiologico della CRT: 1) la correzione dei ritardi di conduzione intraventricolare con conseguente riduzione dei micro-macrorientri, 2) la riduzione dello *stretch* cellulare con conseguente riduzione delle attività *trigger* e 3) la riduzione dell'attivazione adrenergica. La CRT sembra dunque avere la stessa capacità di ridurre la MCI dimostrata in passato dai farmaci betabloccanti[52]. Capacità che può aumentare ulteriormente in seguito alla possibilità di usare questi farmaci a dosaggio pieno anche quando la presenza di una bradiaritmia lo sconsiglierebbe. Il problema è dunque come identificare *a priori* i pazienti *responder* alla CRT. In passato si è ipotizzato che i soggetti con maggiore probabilità di trarre vantaggio da questa terapia potessero essere quelli affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica oppure quelli in cui si osservava la maggiore riduzione della durata del QRS o quelli con maggiore dissincronia ventricolare. Purtroppo queste ipotesi non sono state confermate[14,53] e, pertanto, la risposta al quesito deve essere ancora una volta affidata alla capacità del cardiologo di saper coniugare conoscenze scientifiche ed esperienza maturata sul campo[25-36].

Stratificazione prognostica del rischio aritmico

È noto che nei pazienti con SC la capacità di prevedere la MCI è insoddisfacente. Ciò è dovuto al fatto che in questo contesto clinico i fattori determinanti la comparsa di TV/FV sono ancor più numerosi e interagenti (ischemia acuta, cicatrice miocardica, processi infiammatori, anomalie del sistema neurormonale, predisposizione genetica, farmaci) che in altri[54,55]. Nonostante ciò, tra le variabili prognostiche usate in passato ed ora quasi completamente abbandonate alcune sembrano fornire informazioni di una certa utilità pratica. Passiamo ad analizzarle singolarmente.

Frazione di eiezione ventricolare sinistra

Sebbene la disfunzione ventricolare sinistra sia uno dei più potenti predittori di morte cardiaca e di morte totale, essa non rappresenta un buon predittore di eventi aritmici gravi o di MCI perché poco sensibile e poco specifica. Infatti: 1) la MCI colpisce il 19-30% dei soggetti con FEVS ≤30%, il 22-25% dei soggetti con FEVS compresa tra 30 e 50% e circa il 50% di quelli con FEVS >50%[55-59], 2) il rapporto MCI/morte per SC è sostanzialmente simile (2:3) tra pazienti con FEVS compresa tra 15 e 25% e tra 25 e 35%[59].

Aritmie ventricolari spontanee e inducibili

In passato, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra le aritmie ventricolari spontanee non sostenute non sono state generalmente considerate come fattori indicativi di maggior rischio di MCI. Una recente metanalisi condotta su 11 studi per un totale di circa 4400 pazienti ha però riaperto il problema dimostrando che la presenza di TV non sostenuta (≥3 battiti) si correla significativamente e indipendentemente alla MCI ($p < 0.01$) con un valore predittivo negativo variabile tra l'89% e il 97%[60]. Nessun valore prognostico può essere attribuito invece alle TV sostenute inducibili sia nei soggetti con cardiopatia ischemica e FEVS ≤30% che in quelli con cardiomiopatia dilatativa non ischemica[56,61-63].

Anomalie elettrocardiografiche

L'allungamento della durata del QRS o dell'intervallo QT e la presenza di potenziali tardivi ventricolari, sebbene indicatori di anomalie elettrofisiologiche potenzialmente in grado di produrre TV/FV, non risultano predittori indipendenti di aumentato rischio di MCI[64,65]. Il motivo di ciò va ricercato nel fatto che tali variabili, tendendo a peggiorare con il peggiorare della disfunzione ventricolare sinistra, perdono progressivamente valore prognostico a discapito di quello più potente ma aspecifico della FEVS. La presenza di *T-wave alternans* e di anomalie della variabilità dell'intervallo RR sembrano invece più utili per la stratificazione. Nel primo caso la "non negatività" del test consente infatti di identificare un sottogruppo ad alto rischio di MCI-TV/FV (4 volte maggiore), mentre la "negatività" consente di selezionare un sottogruppo a basso rischio con un potere predittivo negativo variabile tra il 95% e il 98%[66-69]. Nel secondo caso la positività del test, soprattutto se associata a extrasistolia ventricolare, consente di selezionare sottogruppi di pazienti a differente rischio di MCI; più in particolare, l'assenza di anomalie dell'intervallo RR si accompagna ad un rischio variabile tra l'1% e il 2.3%/anno mentre la presenza ad un rischio variabile tra il 5% e l'8%[70-74].

Marcatori bioumorali

Recenti studi hanno evidenziato che valori elevati del peptide natriuretico di tipo B (BNP) caratterizzano sottogruppi di soggetti a maggior rischio di MCI o di TV/FV. Berger et al.[75] e Vrtovec et al.[76] hanno infatti dimostrato che, indipendentemente dalla causa eziologica dello SC, valori di BNP >130 pg/ml da soli o in combinazione con l'allungamento dell'intervallo QTc si associano a una maggiore frequenza di MCI (circa 12%/anno; $p < 0.001$) mentre valori inferiori si associano ad una frequenza di MCI di 1%/anno. Valori significativamente più elevati di BNP sono presenti anche nei pazienti portatori di ICD che ricevono un maggior numero di shock appropriati[77].

Ischemia

L'ischemia gioca un ruolo di primaria importanza nel determinismo della FV/TV sostenuta indipendentemente dal-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

la presenza o meno di cardiopatia ischemica. Probabilmente rappresenta il *primum movens* della MCI in poco meno della metà dei casi. Ciò risulta da studi osservazionali autoptici e di monitoraggio elettrocardiografico e da studi di stratificazione prognostica. In questi ultimi appare infatti che l'inducibilità di ischemia si accompagna ad una più elevata probabilità di indurre TV sostenuta[55,78-81]. A sostegno e conferma indiretta dell'importanza dell'ischemia nella catena di eventi che porta alla MCI stanno anche i risultati di altri ampi studi da cui emerge che nei pazienti con grave disfunzione ventricolare la rivascolarizzazione coronarica si associa a una significativa riduzione della MCI e che nei pazienti portatori di ICD la presenza di ischemia inducibile o spontanea si associa ad una maggiore incidenza di shock appropriati[81-84].

Considerazioni

I dati appena esposti suggeriscono che il processo di stratificazione del rischio di MCI non dovrebbe essere abbandonato, ma piuttosto utilizzato in casi selezionati e svolgersi in due fasi da sviluppare in sequenza. La prima dovrebbe prevedere sia la ricerca di ischemia inducibile che la stima (pur con i noti limiti) del rischio di eventi ischemici acuti spontanei (ad es. cardiomiopatia ischemica: alto rischio; cardiomiopatia dilatativa primitiva: basso rischio)[55]. La seconda dovrebbe invece prevedere l'uso di specifici test o combinazioni di test che consentono di identificare sottogruppi di pazienti a basso rischio di MCI (<2.5-3%/anno, potere predittivo negativo >95%) o a basso rischio di morte totale (<3-4%/anno)[85,86]. Per questi pazienti potrebbe essere indicata la sola CRT. Ciò per due semplici motivi: primo perché nei sottogruppi di pazienti con un rischio di morte totale <3-4%/anno è obiettivamente difficile poter dimostrare una significativa diminuzione della frequenza della MCI che incide al massimo per una metà delle morti totali; secondo perché nei pazienti con rischio di MCI <2.5-3% è altrettanto difficile poter dimostrare una riduzione significativa di tale evento dal momento che la MCI si manifesta ancora in una piccola percentuale dei casi nonostante l'uso della CRT-D[41,43].

Problemi etici

La valutazione del beneficio ottenuto da un particolare provvedimento terapeutico deve sempre tenere in considerazione tre aspetti: 1) la sua reale efficacia, 2) il vantaggio ottenuto dal paziente (riduzione della mortalità, riduzione dei ricoveri ospedalieri, miglioramento della qualità della vita, minimi effetti indesiderati) e 3) il costo sociale. Nel caso specifico dei pazienti candidati alla CRT, il problema non è tanto determinare se l'aggiunta della funzione di CD riduce la MCI (dato provato), quanto se quest'ultima funzione aiuta a prolungare la vita e, se sì, in che misura e a scapito di quali e quanti altri problemi[85,87]. È noto infatti che: 1) i due trattamenti usati in combinazione possono innescare un meccanismo virtuoso (miglioramento dei parametri anatomo-funzionali ↔ riduzione/interruzione delle tachiaritmie mortali), ma anche indurre una serie di fenomeni indesiderati (prolungamento di una qualità della vita scadente a seguito delle terapie antitachicardiche efficaci, possibile rapida degenerazione verso uno stadio terminale della malattia a seguito di frequenti shock, riduzione del benessere individuale da timore di ricevere shock inappropriati), 2) l'uso dell'ICD per la prevenzione primaria della MCI aumenta di molto le spese, talvolta senza un vantaggio reale dal punto di vista del rapporto costo-benefici[8-14,19,88,89]. Passiamo ad analizzare i singoli aspetti del problema.

Riduzione della mortalità/ prolungamento della sopravvivenza

Lo studio COMPANION mostra una riduzione del 3% della mortalità totale nei pazienti trattati con CRT-D rispetto a quelli trattati con CRT che si manifesta entro 12 mesi e si annulla a 24 mesi. Ciò significa che alla fine del primo anno di terapia la vita media di ogni paziente trattato con CRT-D si prolunga di 11 giorni e che tale vantaggio svanisce successivamente[12]. Questo comportamento, tuttavia, non è uguale per tutti i pazienti dello studio, infatti solo quelli appartenenti alla classe NYHA III mantengono il vantaggio che purtroppo rimane invariato a soli 11 giorni anche a 2 anni[41]. Anche ipotizzando una riduzione della mortalità costante nel tempo come fatto da Feldman et al.[41,90], allo scadere del terzo e del quinto anno tale guadagno sarebbe molto limitato: rispettivamente di 33 giorni e 73 giorni. Dati ancora meno favorevoli giungono dallo studio osservazionale MILOS che mostra un allungamento medio della vita per ogni paziente trattato con CRT-D di appena 8 giorni dopo 3 anni e 14 giorni dopo 5 anni[42].

Numero di pazienti da trattare per salvare una vita

Anche per questo problema è necessario ricorrere agli studi di COMPANION e MILOS. Nel primo il numero di pazienti necessario da trattare per salvare una vita (NNT) è 33 al primo anno per l'intera popolazione (successivamente: infinito) e ancora 33 sia al primo che al secondo anno, ma solo per i pazienti in classe NYHA III[41]. Nello studio MILOS il NNT è ancora più elevato: 250 al primo anno, 77 al terzo e 25 al quinto[42].

Efficacia/effetti indesiderati dovuti alla terapia

Nei pazienti sottoposti a CRT-D la frequenza di erogazione della terapia antitachicardica appropriata (shock e/o stimolazione programmata) varia dal 15% al 20% durante un follow-up medio variabile tra 14 e 18 mesi[19,89]. Sebbene non sia stata segnalata una sostanziale differenza nella frequenza di complicanze perioperatorie o nella frequenza di infezioni nei due differenti tipi di trattamento (CRT e CRT-D), l'impianto di un apparecchio CRT-D porta con sé alcuni specifici problemi legati alle maggiori dimensioni del generatore e alla maggiore complessità circuitale (decubito della tasca: 2 contro 1%; sostituzioni del generatore per malfunzionamento: 26 ogni 1000 ICD, 1.4 ogni 1000 pacemaker) o alle funzioni proprie dell'apparecchio (shock inappropriati nel 5-10% dei pazienti)[13,14,19,23,91,92].

Considerazioni

I dati appena esposti suggeriscono alcune riflessioni: 1) se il vantaggio di una terapia rispetto ad un'altra deve essere valutato in termini di riduzione di mortalità e/o prolungamento della vita qui ci troviamo di fronte a una situazione in cui il vantaggio è molto piccolo (allungamento della vita di 33 giorni nell'arco di 3 anni secondo modelli previsio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

nali, di soli 8 giorni secondo i dati della pratica clinica); questi risultati appaiono poco soddisfacenti soprattutto quando rapportati ai 58 giorni di vita guadagnata con l'applicazione di un ICD nello studio MADIT II e ai 144 nello studio MUSTT[22]; vi è tuttavia da tenere presente che a 2 anni la perdita del vantaggio della CRT-D sulla CRT è sostanzialmente dovuto ai pazienti in classe NYHA IV; 2) se un punto di riferimento nella valutazione dell'efficacia di un dato trattamento è il NTT, anche in questo caso i valori sono poco soddisfacenti (a 2 anni: valore infinito nella popolazione globale, 33 nel sottogruppo in classe NYHA III) soprattutto quando confrontati con quelli degli studi MADIT II e MUSTT (rispettivamente 17 e 4.7)[22], 3) il numero doppio dei decubiti della tasca, una frequenza alta di malfunzionamenti circuitali e di shock inappropriati devono far meditare sull'uso allargato della funzione di CD. Nel complesso processo decisionale di scelta del trattamento più appropriato nel singolo paziente è quindi necessario tenere sempre a mente tutti questi aspetti, ma soprattutto è obbligatorio informare dettagliatamente il paziente e i suoi parenti delle problematiche esistenti e concordare con loro la migliore linea di comportamento. Nella nostra esperienza questo approccio ha portato non raramente alla soluzione inattesa (in particolare tra le persone più anziane) di una preferenza per la CRT perché garanzia di aumentata sopravvivenza, migliore qualità della vita e più alta probabilità di morire senza sofferenza.

Problemi economici

In letteratura 4 studi hanno analizzato il costo aggiuntivo per anno di vita salvata-vissuta qualitativamente bene (ICER QALY) della CRT-D rispetto alla CRT. Nello studio di Yao et al.[93] l'ICER QALY è risultato di 47 900€ (62 300$ al cambio euro/dollaro: 1.30). Questo valore è derivato da un modello previsionale che prevede oltre a un determinato numero di costi fissi base (generatore, ricovero e cure postprocedurali) altri costi variabili quali: il tempo di sostituzione della batteria ogni 7 anni, l'età dei pazienti a inizio terapia di 65 anni e la probabilità di sopravvivenza media di 12 anni per i soggetti trattati con CRT-D e 10.5 anni per quelli trattati con CRT. È evidente che queste condizioni non rappresentano il caso paradigmatico della pratica clinica. Valutando le variabili in modo più aderente alla realtà quotidiana il valore predetto differisce in modo sostanziale, in senso peggiorativo. Infatti, se nel modello previsionale il tempo della sostituzione della batteria viene calcolato ogni 5 anni, l'ICER QALY passa a 63 000€ (83 300$) e a 75 000€ (98 100$) se ogni 4 anni; se l'età del paziente a inizio terapia è 75 anni l'ICER QALY passa a 73 300€ (95 300$) e a 36 800€ (47 000$) se l'età è di 55 anni[92]. Se i risultati di questo studio non appaiono del tutto soddisfacenti, quelli di altre analisi sono ancora peggiori. Secondo le valutazioni di Hlatky[94] questo rapporto vale infatti circa 160 000$, mentre secondo le conclusioni del National Institute for Health and Clinical Excellence il valore è 140 000$[95].

Considerazioni

Quanto appena esposto conferma alcuni dati già ampiamente noti a proposito dell'uso degli ICD per la prevenzione primaria della MCI: 1) l'età dei pazienti gioca un ruolo fondamentale nel calcolo del rapporto costo-benefici, 2) il valore del rapporto non è tanto influenzato dai costi dei materiali quanto dai parametri clinici[91-98]. Nel caso particolare della CRT-D si può ritenere che i valori appena riportati sono probabilmente stimati per difetto poiché calcolati considerando l'efficacia della terapia come un fenomeno lineare nel tempo, senza calcolare la potenziale riduzione delle tachiaritmie ventricolari maligne dovuta alla CRT[22,99]. Se si fa riferimento al valore massimo di QALY accettato negli Stati Uniti di 100 000$ per considerare una terapia costo-efficace è evidente che la maggior parte degli scenari prospettati dalle simulazioni riportate in letteratura ci propone rapporti obiettivamente poco favorevoli[100-102]. Valori che se contrapposti a quelli molto più favorevoli della CRT (7538€ = 9120$)[93,95] fanno apparire la terapia CRT-D con indicazione molto estesa poco sostenibile anche da un punto di vista economico. Infatti, se è vero che le analisi costo-efficacia, come sostenuto da Neumann et al.[103], non devono condizionare le decisioni terapeutiche, è altrettanto vero che esse possono rappresentare un valido aiuto per definire meglio i modi con cui "preservare il valore delle risorse economiche investite e un mezzo per promuovere una corretta allocazione delle risorse".

Conclusioni

Come già sottolineato, molteplici problemi entrano in gioco ogniqualvolta si debba stabilire la condotta terapeutica più idonea per la prevenzione primaria della MCI nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra[84]. Nel caso dei pazienti con indicazione alla CRT la scelta diventa ancor più complessa poiché disponiamo di informazioni provenienti da pochi studi, spesso di dimensioni troppo piccole, con follow-up troppo brevi per trarre conclusioni definitive. Tuttavia, sulla base delle considerazioni più sopra esposte riteniamo che vi siano sufficienti evidenze per sostenere che: 1) la CRT è in grado di allungare la sopravvivenza anche in seguito ad un'importante riduzione dell'incidenza di TV/FV, 2) esistono sottogruppi di pazienti che non ricevono un ragionevole vantaggio dall'aggiunta della funzione di CD, 3) esistono indicatori clinici e strumentali utili per selezionare pazienti a differente rischio di MCI, 4) la CRT-D con indicazione molto estesa è potenziale causa di un numero non trascurabile di problemi etici e sociali. Pertanto, anche dopo la pubblicazione dei risultati degli studi REVERSE[104] e MADIT-CRT[105], si può ragionevolmente concludere che, una volta esclusi i pazienti che in grado di intendere e ampiamente informati rifiutano la terapia con CRT-D, l'aggiunta della funzione di CD:

1) è indicata nei pazienti di età <75 anni, con assente o ridotta comorbilità (≤2 comorbilità tra: insufficienza renale cronica con azotemia compresa tra 26 e 50 mg/dl, insufficienza respiratoria cronica, diabete complicato, malattia vascolare periferica, fibrillazione atriale persistente), in classe NYHA III o *score* SHFM <4, identificati a elevato rischio di MCI (TV non sostenuta e/o anomalie della variabilità dell'intervallo RR e/o "non negatività" della *T-wave alternans* e/o persistenza di ischemia inducibile/alta probabilità di eventi ischemici acuti e/o persistenza di valori elevati di BNP);
2) può essere indicata nei pazienti di età compresa tra 75 e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

80 anni, con minima comorbilità (≤1 comorbilità tra: insufficienza renale cronica con azotemia compresa tra 26 e 50 mg/dl, insufficienza respiratoria cronica, diabete complicato, malattia vascolare periferica, fibrillazione atriale), in classe NYHA III o *score* SHFM <4, identificati a elevato rischio di MCI (TV non sostenuta e/o anomalie della variabilità dell'intervallo RR e/o "non negatività" della *T-wave alternans* e/o persistenza di ischemia inducibile/alta probabilità di eventi ischemici acuti e/o persistenza di valori elevati di BNP);

3) non è indicata nei pazienti di età >80 anni, in classe NYHA IV, con grave comorbilità (creatininemia ≥2.5 mg/dl o azotemia ≥50 mg/dl o con ≥3 comorbilità tra: età >75 anni, insufficienza renale cronica con azotemia compresa tra 26 e 50 mg/dl, insufficienza respiratoria cronica, diabete complicato, arteriopatia periferica, fibrillazione atriale) e con *score* SHFM 4.

In questa rassegna sono state rappresentate le più importanti problematiche che accompagnano il lavoro quotidiano del cardiologo, in particolare dell'aritmologo interventista, nel momento in cui deve scegliere la migliore terapia elettrica per il paziente con indicazione alla CRT. Le considerazioni e i suggerimenti proposti non hanno assolutamente l'ambizione di far modificare l'operato dei colleghi, ma di essere uno spunto per continuare il processo di riflessione sull'appropriatezza dell'uso della funzione di CD in combinazione con la CRT già da tempo in corso e per stimolare l'allargamento della discussione anche all'analisi di problematiche etiche e sociali.

Riassunto

La terapia elettrica di risincronizzazione cardiaca (CRT) è un'utile terapia dello scompenso cardiaco (SC). Nei pazienti sintomatici con SC refrattario a terapia medica ottimale e con dissincronia cardiaca il "rimodellamento inverso" prodotto da questo provvedimento terapeutico consente di ridurre la mortalità totale e di migliorare la qualità della vita. L'aggiunta alla CRT della funzione di cardioversione-defibrillazione è ritenuta un ulteriore utile mezzo per ridurre la mortalità dovuta a tachiaritmie ventricolari. Purtroppo l'importanza di questo apporto nel computo totale della mortalità è tuttora indefinito; in particolare non è stato ancora chiarito se la funzione di cardioversione-defibrillazione consente di allungare significativamente la vita dei pazienti. L'incertezza che deriva da tale carenza di informazioni è motivo di comportamenti terapeutici molto differenti, caratterizzati da un uso più o meno esteso della funzione di cardioversione-defibrillazione. Anche le indicazioni provenienti dalle più recenti linee guida sull'argomento non sembrano chiarire i dubbi. In questa rassegna vengono analizzate nel dettaglio le problematiche legate all'indicazione alla CRT con o senza funzione di cardioversione-defibrillazione e vengono proposte soluzioni capaci di conciliare le posizioni più divergenti sulla base di considerazioni cliniche, etiche e socio-economiche.

Parole chiave: Cardioverter-defibrillatore impiantabile; Morte cardiaca improvvisa; Scompenso cardiaco; Terapia di risincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1214-8.
2. Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. Cardiol Clin 2001; 19: 547-55.
3. Swedberg K, Cleland J, Drexler H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
4. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics - 2003 update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002.
5. Orn S, Dickstein K. How do heart failure patients die? Eur Heart J Suppl 2002; 4 (Suppl D): D59-D65.
6. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. Curr Opin Cardiol 2002; 17: 346-52.
7. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. Circulation 2003; 107: 1985-90.
8. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
9. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2026-33.
11. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111-8.
12. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the 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.**
La terapia di risincronizzazione cardiaca associata alla funzione di cardioversione-defibrillazione riduce la mortalità totale e migliora la qualità della vita dei pazienti con scompenso cardiaco refrattario a terapia medica ottimale, grave disfunzione ventricolare sistolica e dissincronia cardiaca.
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the 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.
14. **McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review. JAMA 2007; 297: 2502-14.**
La terapia di risincronizzazione cardiaca associata alla funzione di cardioversione-defibrillazione non è superiore alla sola terapia di risincronizzazione cardiaca nell'allungare la sopravvivenza.
15. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2006; 27: 2682-8.
16. Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU. Why should we care about CARE-HF? J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2199-203.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

17. Daubert JC, Leclercq C, Mabo P. There is plenty of room for cardiac resynchronization therapy devices without back-up defibrillators in the electrical treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2204-7.
18. Ermis C, Benditt DG. Cardiac resynchronization pacing without defibrillator capability: is this a viable option? Europace 2006; 8: 499-501.
19. 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.
20. 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.
21. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in the adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119: 1977-2016.
22. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. Circulation 2004; 109: 1848-53.
23. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the 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; 352: 225-37.
24. **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.**
Rispetto alla terapia medica ottimale la terapia di risincronizzazione cardiaca riduce la mortalità totale per diminuzione dei decessi dovuti sia a scompenso cardiaco progressivo che a tachiaritmie ventricolari.
25. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1589-97.
26. Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M, for the ATMA Investigators. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. Am Heart J 2004; 147: 837-40.
27. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006; 113: 1424-33.
28. 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.
29. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1226-33.
30. Huynh BC, Royner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. Arch Intern Med 2006; 166: 1892-8.
31. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. Heart 2003; 89: 605-9.
32. 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.
33. Yarnoz MJ, Curtis AB. Why cardioverter-defibrillator implantation might not be the best idea for your elderly patient. Am J Geriatr Cardiol 2006; 15: 367-71.
34. **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.**
L'età avanzata e la comorbilità non cardiaca sono fattori che diminuiscono di molto l'efficacia del cardioverter-defibrillatore impiantabile nel ridurre la mortalità totale.
35. Goldenberg I, Vyas AK, Hall JW, et al, for the 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.
36. Daubert JP, Sesselberg HW, Huang DT. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention: how do the data pertain to the aged? Am J Geriatr Cardiol 2006; 15: 88-92.
37. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 955-62.
38. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. J Card Fail 2002; 8: 136-41.
39. Goldenberg I, Moss AJ, Brown M, et al, for the Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. Long-term outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator: an eight year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. Late breaking clinical Trials I. http://www.heartrhythmondemand.org/heartrhythm2009/SP117552/play/?prd=090502-SP11-7552&prn=SP11.7552 [accessed December 10, 2009].
40. Goldberg LR, Jessup M. A time to be born and a time to die. Circulation 2007; 116: 360-2.
41. 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.
42. **Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al, for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007; 99: 232-8.**
Nella pratica clinica quotidiana l'efficacia della terapia di risincronizzazione cardiaca associata alla funzione di cardioversione-defibrillazione risulta equivalente alla sola terapia di risincronizzazione cardiaca in termini di riduzione della mortalità totale.
43. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillator Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2329-34.
44. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? Circulation 2003; 107: 740-6.
45. Guerra JM, Wu J, Miller JM, Groh WJ. Increase in ventricular tachycardia frequency after biventricular implantable cardioverter-defibrillator upgrade. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 1245-7.
46. Berger T, Hanser F, Hintringer F, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 611-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

47. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al, for the 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.
48. Zagrodzky JD, Ramaswamy K, Page RL, et al. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2001; 87: 1208-10.
49. Higgins SL, Yong P, Sheck D, et al, for the Ventak CHF Investigators. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 824-7.
50. McSwain RL, Schwartz RA, DeLurgio DB, Mera FV, Langberg JJ, León AR. The impact of cardiac resynchronization therapy on ventricular tachycardia/fibrillation: an analysis from the combined Contak-CD and InSynk-ICD studies. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1168-71.
51. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, et al. Impact of upgrade to cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmia frequency in patients with implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2258-63.
52. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. Am J Cardiol 1997; 80: 26L-40L.
53. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117: 2608-16.
54. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? Circ Res 2004; 95: 754-63.
55. 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.
56. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al, for the 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.
57. Gorgels AP, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. Eur Heart J 2003; 24: 1204-9.
58. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1161-6.
59. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 736-42.
60. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2008; 10: 1007-14.
61. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al, for the 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.
62. 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.
63. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, el-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1523-8.
64. Kusmirek SL, Gold MR. Sudden cardiac death: the role of risk stratification. Am Heart J 2007; 153 (Suppl 4): 25-33.
65. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. Circulation 2003; 108: 2883-91.
66. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al, for the 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.
67. Myles RC, Jackson CE, Tsorlalis I, Petrie MC, McMurray JJ, Cobbe SM. Is microvolt T-wave alternans the answer to risk stratification in heart failure? Circulation 2007; 116: 2984-91.
68. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 456-63.
69. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 75-82.
70. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. Circulation 2003; 107: 565-70.
71. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 475-82.
72. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). Am J Cardiol 2002; 90: 24-8.
73. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 357-62.
74. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation 1998; 98: 1510-6.
75. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation 2002; 105: 2392-7.
76. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. Circulation 2003; 107: 1764-9.
77. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. Heart 2006; 92: 190-5.
78. Zoni Berisso M, Cavallini A, Iannetti M. Sudden death during continuous Holter monitoring out of hospital after nitroglycerin consumption. Am J Cardiol 1984; 54: 677-9.
79. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-9.
80. Paganelli F, Barnay P, Imbert-Joscht I, et al. Influence of residual myocardial ischaemia on induced ventricular arrhythmias following a first acute myocardial infarction. Eur Heart J 2001; 22: 1931-7.
81. Elhendy A, Chapman S, Porter TR, Windle J. Association of myocardial ischemia with mortality and implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with coronary artery disease at risk of arrhythmic death. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1721-6.
82. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al, for the MADIT II Investiga-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:12:15

tors. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1712-20.
83. Holmes DR Jr, Davis KB, Mock MB, et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. Circulation 1986; 73: 1254-63.
84. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Lancet 1982; 2: 1173-80.
85. Zoni Berisso M, Caruso D, Canonero 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.
86. 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 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.
87. Zoni Berisso M, Delfino L, Viani S. Nei pazienti con insufficienza cardiaca il cardioverter-defibrillatore impiantabile ritarda la morte o salva la vita? Ital Heart J Suppl 2002; 3: 36-44.
88. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al, for the 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.
89. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation 2006; 114: 2766-72.
90. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2311-21.
91. Gold MR, Peter RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral implantation of cardioverter defibrillators. World-wide Jewell Investigators. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20 (1 Pt 2): 208-11.
92. Maisel WH, Moynahan M, Zuckerman BD, et al. Pacemaker and ICD generator malfunctions: analysis of Food and Drug Administration annual reports. JAMA 2006; 295: 1901-6.
93. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. Eur Heart J 2007; 28: 42-51.
94. Hlatky MA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2005; 46; 2322-4.
95. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure. Nice Technology Appraisal Guidance 120. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA120Guidance.pdf [accessed December 10, 2009].
96. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18: 161-70.
97. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med 2005; 353: 1471-80.
98. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Special report: cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in a MADIT-II population. Chicago, IL: Blue Cross and Blue Shield Association. Technology Evaluation Center Assessment Program Report: 2004; 19 (3).
99. Weiss JP, Saynina O, McDonald KM, McClellan MB, Hlatky MA. Effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in the treatment of ventricular arrhythmias among Medicare beneficiaries. Am J Med 2002; 112: 519-27.
100. Hay J, La Bree L, Luo R, et al. Cost-effectiveness of preventive occupational therapy for independent living adults. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1381-8.
101. Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. J Health Econ 1997; 16: 1-31.
102. Graham JD, Corso PS, Morris JM, Segui-Gomez M, Weinstein MC. Evaluating the cost-effectiveness of clinical and public health measures. Annu Rev Public Health 1998; 19: 125-82.
103. Neumann PJ, Rosen AB, Weinstein MC. Medicare and cost-effectiveness analysis. N Engl J Med 2005; 353: 1516-22.
104. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al, for the REVERSE Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1834-43.
105. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009; 361: 1329-38.