

Opinioni

La morte cardiaca improvvisa: prevenzione, quando opportuno!

Da *evidence-based medicine* a *family-based medicine*

Luca Paperini, Alberto Genovesi, Marisa Carluccio

U.O. di Cardiologia-UTIC, Azienda USL 6, Livorno

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 224-227)

© 2006 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Ricevuto il 27 ottobre 2005; accettato il 2 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Luca Paperini

U.O. di Cardiologia-UTIC

Azienda USL 6
Viale Alfieri, 36
57100 Livorno

E-mail:

luca.paperini@tin.it

Premessa

In questi ultimi anni stiamo assistendo ad un incremento esponenziale del numero di impianti di cardioverter-defibrillatori (ICD). Questo è dovuto, come noto, all'incremento delle indicazioni all'impianto di tali device, legato ai risultati di numerosi studi randomizzati che hanno quasi uniformemente indicato l'ICD come strumento efficace nella prevenzione della morte improvvisa.

A partire dal 1996, anno della pubblicazione dello studio MADIT¹, fino al gennaio del 2005, anno della pubblicazione dello studio SCD-HeFT², è stato infatti un susseguirsi di lavori scientifici che hanno mostrato la superiorità dell'ICD nei confronti della terapia farmacologica nella riduzione del rischio di morte improvvisa in categorie di pazienti che presentano la caratteristica comune di una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro³. Una analisi attenta di tali lavori mostra come i criteri di arruolamento dei pazienti inclusi siano progressivamente passati da complessi parametri di aumentata instabilità elettrica che esprimessero maggiore probabilità di aritmie letali come nel MADIT¹ e nel MUSTT⁴, alla "semplice" bassa frazione di eiezione come nel MADIT-II⁵ e nel SCD-HeFT².

La semplicità di rilevamento della frazione di eiezione ed i risultati degli studi che hanno visto l'ICD vincere la sfida sulla terapia farmacologica nella prevenzione della morte improvvisa indipendentemente dalla fisiopatologia della cardiopatia e/o dalla presenza di marker elettrofisiologici di aumentato rischio aritmico, spiegano il fenomenale aumento del numero di im-

pianti che stiamo osservando. Resistere alla tentazione di utilizzare una terapia che ha comportato una riduzione del 25% del rischio relativo di mortalità globale in prevenzione primaria⁶, in pazienti che presentano un rischio di morte relativamente elevato, è infatti abbastanza difficile.

I risultati positivi degli studi comportano quindi un aumento delle indicazioni. Ciò è ovvio, visto che i trial vengono pianificati per offrire nuove armi alla clinica, e generalmente le nuove indicazioni sono ben accettate dalla comunità scientifica, dai clinici e dagli enti regolatori. Solo per citare alcuni riflessi della ricerca clinica sulla pratica quotidiana, rimanendo nell'ambito della disfunzione ventricolare sinistra, ricordiamo l'incremento delle prescrizioni dopo la dimostrazione dell'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e/o dei betabloccanti dopo il CONSENSUS⁷, il SOLVD⁸, il CIBIS-II⁹ e lo US Carvedilol¹⁰, e come le società scientifiche tuttora giudichino questi farmaci sottoutilizzati.

Le pillole sembrano però più accettabili degli apparecchi e, a differenza di quanto avvenuto per l'introduzione di nuovi farmaci nella terapia dell'insufficienza cardiaca, esiste una certa resistenza di una parte della comunità cardiologica nazionale ed internazionale all'applicazione "senza riserve" della terapia elettrica nella prevenzione della morte improvvisa. Le cause di tale atteggiamento risalgono a nostro avviso a tre ordini di fattori:

- primo: clinico. Si teme che l'impianto di ICD in tutti i pazienti con bassa frazione di eiezione non meglio "sottocategorizzati" rappresenti una risposta sproporzionata al

rischio che si vuole combattere. Un po' "sparare alla zanzara con il cannone" almeno in alcuni sottogruppi peraltro non ben identificati. Si pensa poi non sia ancora ben chiaro l'impatto psicologico e le possibili complicanze a lungo termine della terapia elettrica, e che non ci siano chiare linee guida sulla gestione degli apparecchi nelle fasi avanzate/terminali della malattia;

- secondo: organizzativo. Si teme che le nostre strutture cardiologiche, già spremute, non riescano a far fronte al crescente numero di impianti;
- terzo (o forse primo?) economico. Si teme l'esplosione dei bilanci delle nostre unità operative per l'uso estensivo di una terapia che viene definita costosa o "troppo costosa" in periodi di ristrettezze economiche quali quelli attuali.

Mele sane e "mele marce"

Nella mente piena di dubbi del clinico riflessivo e dell'amministratore accorto circa l'uso dell'ICD è arrivata anche la cosiddetta "questione Guidant"¹¹. L'atteggiamento irresponsabile di alcuni esponenti della prestigiosa ditta americana ha portato grande discredito al mondo dei costruttori e degli utilizzatori di device impiantabili, espresso anche in articoli non certo lusinghieri apparsi sulla stampa non specializzata.

I media hanno sollevato sospetti di collusione tra le ditte produttrici e la Food and Drug Administration (FDA) che è l'autorità centrale di controllo. Sono stati sollevati sospetti sulla ricerca clinica che, in larga parte sponsorizzata da ditte private, produrrebbe risultati partigiani e sul conflitto di interessi tra ditte produttrici di ICD, FDA e stampa specializzata.

La montagna ha partorito un topolino

I problemi sollevati circa l'indicazione all'ICD non sono privi di ragionevolezza almeno ad una prima analisi del problema. Se la selezione dei candidati viene eseguita con un parametro aspecifico come la frazione di eiezione, l'aumento dei candidati all'ICD è ovvio ed il rischio di disperdere risorse su categorie di pazienti con una probabilità di morte improvvisa marginale diventa reale.

L'impianto di ICD, come del resto qualsiasi altra terapia applicata all'uomo, non è poi privo di impatto psicologico o di complicanze cliniche; le infezioni della tasca sottocutanea o gli shock ripetuti e magari inappropriati, possono peggiorare in modo pesante la vita dei nostri pazienti. I rischi di complicanze sono difficilmente digeribili se il rischio a cui ci opponiamo è difficilmente prevedibile nel singolo soggetto e, forse, molto basso in alcune sottocategorie di pazienti.

Nei pazienti a più elevato rischio di morte, cioè pazienti con cardiopatia avanzata e classe funzionale compromessa, la qualità di vita è forse più importante della

durata della vita; ed è rumoroso il silenzio nella comunità cardiologica sulla gestione "etica" dell'ICD (fino alla sua disattivazione) nelle fasi terminali della malattia.

L'impatto economico della terapia con ICD è stato largamente discusso in letteratura. Dalla sua introduzione più estensiva nella prevenzione della morte improvvisa, l'ICD è stato oggetto di innumerevoli studi di costo e costo-efficacia forse in modo mai visto per altre terapie cardiologiche, anch'esse ritenute costose ma universalmente accettate ed applicate¹². Gli studi di farmacoeconomia affermano che l'impianto di ICD ha un costo in linea con gli attuali parametri di riferimento; d'altra parte dobbiamo sottolineare che la costo-efficacia in discussione riguarda la riduzione della mortalità e non il miglioramento di un parametro "soft" come la qualità di vita o la classe funzionale e meriterebbe sia un'attenta considerazione nei piani di politica sanitaria sia l'adozione di auspicabili scelte coraggiose in periodi di ristrettezze economiche come l'attuale.

Alla luce dei dubbi espressi, che si traducono nella pratica quotidiana in interminabili discussioni circa la presenza o meno dell'indicazione all'impianto di ICD in quel determinato paziente, la recente pubblicazione delle linee guida relative alla terapia del paziente con scompenso cardiaco cronico¹³ era attesa come forse non mai, per indirizzare, e finalmente uniformare il comportamento dei cardiologi.

La delusione scaturita dalla lettura e dalla meditazione delle linee guida è stata quindi proporzionale all'attesa. Gli elementi di insoddisfazione riguardano il punto per noi centrale relativo all'indicazione all'impianto di ICD. La Società Europea di Cardiologia indica come "ragionevole" (e non "raccomandato") l'impianto di ICD in pazienti sintomatici con frazione di eiezione < 30-35% (?) quando venga ritenuta appropriata (?) una riduzione del rischio di morte improvvisa. Pone tale "ragionevole" ma non "raccomandata" indicazione in classe I (livello di evidenza A)!

Le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia divergono, come da tempo non succedeva, da quelle pubblicate nello stesso periodo dalle società cardiologiche americane¹⁴. Negli Stati Uniti sono stati infatti sostanzialmente recepiti i risultati dello studio SCD-HeFT² e l'indicazione all'impianto per i pazienti con frazione di eiezione < 30%, sintomatici, indipendentemente dall'eziologia della cardiopatia, è stata posta in classe I. La Società Europea di Cardiologia pone poi in classe IIa l'indicazione all'impianto di ICD per pazienti sintomatici con frazione di eiezione < 35% e durata del QRS > 120 ms in associazione ad un sistema di pacing biventricolare; nella medesima linea guida un paziente con le stesse caratteristiche viene indicato come in classe I per l'impianto di un pacemaker biventricolare lasciando l'onere della scelta tra pacemaker (indicazione di classe I) e ICD biventricolare (indicazione di classe IIa, livello di evidenza B) al singolo operatore.

Che le linee guida fornite da società scientifiche che vivono in sistemi sanitari con diversi sistemi di finan-

ziamento possano differire, non è sorprendente. Meno comprensibile è la posizione della Società Europea che sceglie di “non scegliere” un atteggiamento favorevole o contrario all’impianto di ICD e rimanda a futuri studi (ma quale comitato etico potrà approvare ancora uno studio farmaco vs ICD?) una più precisa presa di posizione.

La genericità delle indicazioni delle linee guida europee salta agli occhi anche per l’assenza di limite preciso di frazione di eiezione al di sotto del quale considerare i pazienti eleggibili per l’ICD e per la sibillina affermazione di applicare tale terapia solo quando venga ritenuta appropriata una riduzione del rischio di morte improvvisa in quel paziente. Quando non è appropriata una riduzione del rischio di morte improvvisa? Se l’ambiguità può offrire una maggiore libertà di scelta nel proporre l’impianto di un ICD ad un paziente e, forse, un suo maggior coinvolgimento nell’aderirvi, può anche costituire un comodo alibi a “non fare”.

Dibattendoci fra i dubbi non chiariti dal panel della Società Europea dovremo probabilmente fare nostra la raccomandazione espressa da Eric Prystowsky¹⁵ in un recente editoriale che, giudicando le riserve sull’ICD prevalentemente legate a motivi economici, concludeva: “... *I often apply the concept of family-based medicine: what would I do for my parents, siblings or spouse? This usually keeps me out of trouble!*”.

Indicare una strada possibile da seguire è al di là dello scopo di questa breve riflessione, ma è certo che, al di là della per certi versi provocatoria proposta di una “family-based medicine”, il dibattito nella comunità cardiologica dal quale emerga una chiara proposta di comportamento è stato insufficiente e molti dubbi rimangono.

Si può ancora parlare di stratificazione del rischio aritmico mediante metodiche diagnostiche che siano in grado di standardizzare una scala di rischio di morte improvvisa?

Le società scientifiche possono esercitare un’effettiva pressione sulle case costruttrici di device spingendolo non verso una ulteriore sofisticazione dei materiali (spesso inutile) ma verso una reale riduzione del prezzo degli ICD?

Quanti sono disposti ad utilizzare ICD più “semplici” riducendo la complessità della procedura di impianto, le possibili complicanze e soprattutto i costi?

Le società scientifiche possono esercitare un’effettiva pressione sulle autorità sanitarie affinché il “problema morte improvvisa” venga una volta per tutte esaminato e ci vengano forniti degli indicatori di politica sanitaria precisi?

Su tutte queste tematiche da cardiologo, da medico e soprattutto da cittadino, spero si ponga presto il cartello “lavori in corso”.

Per concludere, una parola riguardo ai sospetti sollevati dal sopracitato caso Guidant. I dubbi legittimi sulla neutralità dei risultati non possono e non devono fare crollare il sistema della medicina basata sull’evi-

denza, uno dei grandi passi avanti nella pratica clinica degli anni recenti. È vero che buona parte della ricerca, in tutti i campi della medicina, è finanziata dall’industria privata, ma dubitare *in toto* dei risultati della ricerca sponsorizzata rischierebbe di farci tornare alla medicina artistica del “perché lo dice Aristotele”. Discutiamo se gli studi che hanno dimostrato l’efficacia dell’ICD abbiano protocolli rigorosi, se la metodologia sia adeguata, l’analisi statistica sia corretta e, se ciò risulta, accettiamone i risultati e il ritorno nella pratica clinica fino a prova contraria.

La questione Guidant è, a nostro avviso, un reato di interesse privato di alcuni amministratori associata ad un insufficiente controllo da parte della FDA che non è stata in grado di collegare le 43 morti improvvise in portatori di ICD alla stessa ditta costruttrice. Ciò dovrebbe spingere noi medici a costruire un sistema di sorveglianza basato sulla compilazione di registri obbligatori coordinati da società scientifiche cardiologiche o dal Ministero della Salute, che sia in grado realmente di vigilare sui risultati delle terapie che applichiamo ai nostri pazienti.

Bibliografia

1. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
2. 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.
3. Botto GL, Proclemer A, Luzi M, Ruffa F, Gorgoglione MG, Ferrari G. Primary prevention of sudden cardiac death: indications for cardioverter-defibrillator implantation. *Ital Heart J* 2005; 6: 210-5.
4. 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.
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. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2166-72.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.

10. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
11. Steinbrook R. The controversy over Guidant's implantable defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 221-4.
12. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1471-80.
13. Swedberg H, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm
14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
15. Prystowsky EN. Primary prevention of sudden cardiac death: the time of your life. *Circulation* 2004; 109: 1073-5.