

## Commento editoriale

# A proposito di defibrillatori impiantabili e linee guida

Luigi Tavazzi

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 228-233)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

Dipartimento  
di Cardiologia  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Piazzale Golgi, 2  
27100 Pavia  
E-mail:  
l.tavazzi@smatteo.pv.it

Il Direttore del “nuovo” *Giornale Italiano di Cardiologia* mi ha chiesto di commentare l’articolo di Paperini et al.<sup>1</sup> riguardo alle raccomandazioni sulla terapia con defibrillatore impiantabile (ICD) come “persona al corrente dei fatti”, in particolare nel mio ruolo di coestensore e quindi corresponsabile delle linee guida europee sullo scompenso cardiaco che in questo articolo vengono criticate<sup>2</sup>. Lo faccio volentieri. Ovviamente ciò che dirò è unicamente opinione personale, non coinvolge per nulla i colleghi della Task Force che ha prodotto le linee guida. È vero però che le opinioni che esprimo sono passate attraverso il filtro del lavoro preparatorio delle linee guida. Lavoro complesso e difficile. Di fatto, le linee guida sono state pubblicate con circa 1 anno di ritardo in rapporto al tempo atteso, proprio per la difficoltà di risolvere consensualmente l’indicazione agli ICD (e alla terapia di resincronizzazione ventricolare). Lo dico consapevole che così il topolino apparirà ancora più piccolo in rapporto alla montagna (di difficoltà) che di fatto è continuata a crescere nel tempo nella preparazione delle linee guida.

Ho apprezzato l’articolo dei colleghi di Livorno. Mi è apparso concettualmente ben articolato, sincero e “sano”. Si sente l’onesto lavoro intellettuale di persone responsabili. Proprio per questo ho gradito e accettato immediatamente il ruolo di interlocutore in un dibattito che mi auguro vasto e aperto.

Ma veniamo al merito.

Non riprenderò qui i dati della letteratura anche per evitare ripetitività con gli eventuali interventi di altri. Mi pare però che per seguire il filo della discussione dovrebbero essere noti almeno due contributi

sul tema: i “results of Expert Meetings” cui hanno partecipato i più esperti e accreditati trialisti e competenti in materia americani<sup>3</sup> e una recente interessante “controversy” tra Alfred Buxton<sup>4</sup> e Arthur Moss<sup>5</sup>. Mi ha sorpreso che non siano stati commentati o almeno citati. Consiglio di leggerli. Vengono riportati in dettaglio i risultati più rilevanti dei trial di interesse e le incertezze nella loro interpretazione. Ricordo qui solo i risultati riassuntivi di metanalisi dei trial riguardanti gli ICD riportate da Arthur Moss<sup>5</sup> (notoriamente in favore dell’applicazione sistematica degli ICD in prevenzione primaria in tutti i pazienti con frazione di eiezione [FE] ≤ 30%). Nei tre trial di prevenzione secondaria pubblicati (1963 pazienti), a 2 anni dall’impianto dell’ICD la mortalità si è ridotta del 7.5% in valore assoluto (dal 23% della popolazione controllo al 15.5% nei pazienti trattati). Nei sette trial di prevenzione primaria analizzati (6039 pazienti), in 2 anni (che è grossolanamente il periodo medio di durata dei follow-up in questi studi) la mortalità si è ridotta del 3% (dal 17.3% nel gruppo controllo al 14.3% nel gruppo trattato). Ritengo che questi ultimi siano i trial che Paperini et al.<sup>1</sup> ricordano per la riduzione del 25% della mortalità globale. La riduzione è anche più alta (del 28%<sup>4</sup> o del 29%<sup>3</sup>), ma si tratta di rischio relativo. In termini di rischio assoluto, cioè, come si usa dire, di “vite salvate” (o, più appropriatamente, di vite prolungate), il risultato è di 3 pazienti su 100 trattati. È la stessa cosa, ma suona diversamente. Nello studio SCD-HeFT<sup>6</sup>, che ha un follow-up medio di 4 anni, il numero di morti prevenute è di circa 7 (7.2 per l’esattezza). Risultati coerenti con i precedenti. A fronte di questi dati chi ha elaborato le linee guida

europee e americane ha dato, senza esitazioni, indicazioni identiche per l'impianto di ICD in prevenzione secondaria: raccomandazione di forza I e livello di evidenza A<sup>2,7</sup>. I problemi sono nati sulle indicazioni per la prevenzione primaria (cioè per soggetti che non hanno avuto aritmie ventricolari sostenute). Vediamo perché.

## Considerazioni generali

- È ovvia, ma rilevante, la constatazione che il numero di pazienti candidati a impianti per prevenzione primaria è enormemente più alto dei pazienti impiantabili in prevenzione secondaria e, come dicono i numeri riportati sopra, il beneficio atteso è molto minore nei primi che nei secondi. Per capirci, seguendo i criteri SCD-HeFT, circa la metà dei pazienti ambulatoriali inclusi nel database dell'ANMCO – l'IN-CHF – dovrebbe ricevere un defibrillatore. Dire che in prevenzione primaria vengono prevenute 3 morti improvvise su 100 pazienti trattati in 2 anni significa dire anche che, nello stesso periodo, gli altri 97 non l'hanno usato o se l'hanno usato sono morti lo stesso. Questo è un motivo fondamentale dell'indeterminatezza delle linee guida europee nell'indicazione clinica. Non si tratta, ovviamente, di incertezza sull'efficacia degli ICD nell'interrompere aritmie potenzialmente fatali (da qui la forza I dell'affermazione: l'ICD è efficace) ma nel definire con esattezza in chi impiantarli (da qui l'affermazione che considerare l'impianto in singoli pazienti è "ragionevole" anziché "raccomandato", cioè di fatto cogente)<sup>2</sup>. L'insieme degli effetti indesiderati è simile invece negli uni e negli altri: peso psicologico, vincoli organizzativi, costi (per i pazienti e per la comunità) e complicazioni, inclusi gli shock inappropriati. Nello studio DEFINITE, 49 pazienti hanno ricevuto shock inappropriati e solo 41 shock appropriati<sup>8</sup>, in un altro studio recente l'ICD ha scaricato nel 42% di 262 episodi di aritmie sopraventricolari, indipendentemente dalla programmazione del device come mono o bicamerale<sup>9</sup>.
- Il beneficio di un trattamento di solito è espresso in anni di vita guadagnati corretti per la qualità della vita. Si parla di QALY, unità di misura che è stata costruita in base al mix di effetti attesi dalla terapia farmacologica, quindi sulla sopravvivenza, ma anche e soprattutto sui sintomi, sulla classe funzionale, ecc. Ma l'ICD svolge una sola funzione (anche se ovviamente fondamentale), interrompere un'aritmia potenzialmente fatale. Non migliora né sintomi né qualità della vita. Quindi le comparazioni in termini di costo/utilità con altre terapie costose, così frequentemente avanzate da medici e da Aziende (classica quella con la dialisi renale), è sostanzialmente impropria.
- Le linee guida devono essere prescrittive od orientative? Se devono essere prescrittive quale livello di evidenza è necessario, non tanto per affermare se qualcosa fa bene o no, ma per individuare esattamente in chi farà bene. Se due trial positivi bastano per un livello di evidenza A, bastano per dare un profilo clinico suffi-

cientemente preciso perché io possa decidere a livello cogente se quel trattamento è indicato nel "mio paziente"? Svilupperò poi questo punto.

- Aggiungo che, benché siano rilevanti, le implicazioni organizzative ed economiche non sono state elementi determinanti per la Task Force europea nell'impostazione delle raccomandazioni.

## Considerazioni specifiche

Poiché immagino che non tutti i lettori conoscano a memoria il testo delle linee guida europee e americane riguardanti gli ICD, lo riporto in Appendice. Sarebbe troppo lungo discutere qui gli elementi specifici di incertezza che emergono dalle analisi dei trial e che sono stati risolti in modi in parte diversi nelle linee guida europee e americane. Vengono esaminate nell'Expert Meeting già citato<sup>3</sup> a cui rimando per chi volesse approfondirle. Discuto invece brevemente le obiezioni di Paperini et al. e alcune altre riguardanti l'indicazione clinica, che ovviamente è il punto centrale.

- L'uso nelle linee guida europee di un range di valori di FE (< 30-35%) anziché di un cut-off fisso (come nelle linee guida americane ≤ 30% "raccomandato" o ≤ 35% "ragionevole"), ha disturbato molti. La prima ragione di questa scelta è che il cut-off di FE adottato come criterio di arruolamento nei trial è stato del 30% nel MADIT-II<sup>10</sup> e del 35-40% negli altri<sup>3</sup>, tant'è che in editoriali di personaggi americani autorevoli<sup>11</sup> e nelle scelte di rimborsabilità di Medicare è stato adottato il cut-off di 35%<sup>12</sup>. La situazione è stata complicata dalle metanalisi che, probabilmente (almeno in parte) per la limitatezza della popolazione, hanno dato risultati non significativi nel sottogruppo con FE compresa tra 30 e 40%<sup>3</sup>. Ma comunque, davvero ci si vuole appendere per il collo a un valore fisso? Per di più basato su una tecnica come l'ecocardiografia che ha un limite di errore riconosciuto non inferiore al 5%? Chi risulta avere una FE del 30% merita un defibrillatore, chi ha 31% no? Chiunque abbia un minimo di esperienza sa che in pazienti con insufficienza cardiaca la FE fluttua nel tempo. Pazienti con funzione sistolica depressa entrerebbero e uscirebbero ripetutamente nel tempo dai criteri di indicazione, per variazioni spontanee o indotte dalla terapia della FE o perché è cambiato l'ecocardiografista.
- In linea con questa critica, ne è stata avanzata un'altra. È l'uso dell'aggettivo "selected" per indicare i pazienti candidati all'impianto nelle linee guida europee<sup>2</sup>. "Selected" dice poco, ma dice "non tutti". Rinforza il concetto di fondo che mette in discussione l'indicazione di un cut-off categorico di FE e afferma che i dati disponibili non consentono di essere prescrittivi. Questo è il punto. A fronte della manifesta aspirazione a ricevere prescrizioni chiare e ineludibili da parte dei medici, la Task Force che ha steso le linee guida ha ritenuto che allo stato delle conoscenze ciò non è possibile e che, aggiungo io, la semplificazione "tutti i pazienti con FE < 30%"<sup>4</sup> è rozza e inaccettabile. Questo, ovviamen-

te, non significa rifiutare la “evidence-based medicine”, al contrario, significa usare le evidenze che ci sono per quello che valgono. La Task Force non ha indicato un profilo di rischio più complesso, applicabile individualmente, perché non ne è stata capace. Non ci sono dati validi su cui basarlo, né si è voluto lavorare di accetta per estrarlo comunque. In proposito, l’Expert Meeting americano conclude che “un valido test per la stratificazione del rischio deve essere attendibile, riproducibile, economico e non invasivo. Un test con queste caratteristiche deve ancora essere identificato”<sup>3</sup>. Una delle parti che ho scritto personalmente nel draft iniziale delle linee guida sullo scompenso è la prognosi. Prima ho fatto una revisione della letteratura e ho elencato più di 60 indicatori riportati come predittori “indipendenti” di mortalità; alla fine si è deciso per una tabella riassuntiva (riportata nella versione integrale)<sup>13</sup> che probabilmente lascia il tempo che trova, ma il profilo individuale di rischio dovrebbe essere costruito, per quanto approssimativamente, verificando l’assommarsi e l’intricarsi di elementi che rendono un soggetto a rischio più alto di un altro, posizionandolo quindi come più o meno candidato a ricevere un ICD.

È vero che le linee guida americane sono più prescrittive di quelle europee. Questo forse dipende in parte dall’approccio più pragmatico degli americani, ma in larga parte dalla necessità di porsi in difesa dalle contestazioni legali che affliggono la professione medica americana e, sempre di più, anche quella europea. Perché spero sia chiaro a tutti che per un device che fa una cosa sola e precisa – tenta di interrompere un’aritmia, pena la morte – su un qualunque medico che per una ragione o per l’altra non applicasse indicazioni categoriche, cadrebbe inesorabilmente la mannaia del giudice e non ci sarebbe difesa che tenga. L’inverso accadrebbe per un paziente con FE del 31%, se il limite raccomandato fosse 30%. Nessuno si farebbe carico dei costi per lui e se qualcosa andasse storto potrebbe scattare il procedimento legale: danno in assenza di indicazione clinica.

• Paperini et al.<sup>1</sup> ironizzano (purtroppo – per loro – anche nel titolo) sull’indicazione “quando venga ritenuta appropriata una riduzione del rischio di morte improvvisa”<sup>2</sup> e si chiedono retoricamente quando questo possa non essere ritenuto appropriato. La domanda nasce da un errore di interpretazione: “when appropriate” si riferisce ai farmaci elencati immediatamente prima di queste parole, non all’ICD (il testo in effetti è poco chiaro. L’inglese non ha plurale, né qualificazione di genere per gli aggettivi: appropriato, appropriata, appropriati, appropriate è sempre “appropriate”). Ma anche se l’interpretazione di Paperini et al. fosse corretta, la risposta sarebbe semplice: la riduzione del rischio è da ritenersi non appropriata quando il rischio non venga ritenuto alto abbastanza da compensare gli effetti indesiderati, quindi quando il rapporto beneficio/rischio fosse giudicato troppo basso dal medico o dal paziente.

• Paperini et al.<sup>1</sup> si chiedono ancora quali comitati etici approvarebbero altri trial sugli ICD. Ad esempio – rispondo – quelli che sanno che l’indicazione all’appli-

cazione dei device nel postinfarto recente o dopo rivascolarizzazione è sconosciuta (i trial DINAMIT<sup>14</sup> nel postinfarto e il CABG Patch<sup>15</sup> nei pazienti rivascolarizzati chirurgicamente hanno dato risultati inconcludenti). La cosa è tutt’altro che irrilevante, basta vedere l’incidenza delle morti improvvise nel tempo dopo un infarto miocardico acuto. Nello studio VALIANT l’83% delle morti improvvise che accadono in un periodo di osservazione medio di 2 anni, avviene nei primi 30 giorni dopo l’infarto<sup>16</sup>, il periodo nel quale l’applicazione di un defibrillatore è sconsigliata.

Altre obiezioni sono state poste da Gasparini e Breithardt in una lettera all’*European Heart Journal*<sup>17</sup>. Una obiezione riguarda lo scopo dichiarato nelle linee guida per l’applicazione dell’ICD: la riduzione della morte improvvisa. Si contesta, argomentandolo, che l’effetto dimostrato e quindi atteso dagli ICD è una riduzione della mortalità totale, non solo improvvisa. Riporto in proposito la conclusione dell’Expert Meeting che si è giovato di metanalisi distinte condotte focalizzando la morte totale (in tutti i trial di prevenzione primaria pubblicati) e la morte aritmica (nei cinque trial nei quali era stata valutata). “Per quanto concerne la mortalità totale (hazard ratio 0.71%, intervallo di confidenza 95% 0.58-0.88), i risultati dei trial sono eterogenei (test di eterogeneità  $I^2 = 70.3\%$ ;  $p = 0.001$ ) e resta pertanto aperto l’interrogativo se i dati possano o meno essere combinati. Diversamente dalla mortalità totale, i risultati della mortalità aritmica sono omogenei. Esistono chiari e forti riscontri in favore degli effetti benefici dell’impiego di ICD sulla mortalità in pazienti con significativa disfunzione ventricolare sinistra ascrivibile a cardiomiopatia di origine sia ischemica che non ischemica, con frazione di eiezione  $\leq 35\%$  almeno 1 mese dopo un infarto miocardico e 3 mesi dopo intervento di rivascolarizzazione”<sup>3</sup>. Lo spirito degli estensori delle linee guida europee (che non disponevano di questa metanalisi) era in sintonia con le considerazioni dell’Expert Group americano.

## Stimolazione biventricolare e defibrillatore impiantabile

Per quanto riguarda le raccomandazioni, anche queste contestate, del pacemaker biventricolare e della sua eventuale associazione all’ICD, quella per la terapia di resincronizzazione è di classe I perché ci sono dati sufficienti per indicarla così (grazie ai risultati del CARE-HF<sup>18</sup>, pubblicati appena in tempo, altrimenti la raccomandazione sarebbe stata IIa). L’associazione con l’ICD ha una indicazione IIa e un livello di evidenza B, perché si basa solo sui dati del COMPANION<sup>19</sup>, ritenuti non risolutivi (un solo trial, con una numerosità non elevata per il confronto terapia di resincronizzazione cardiaca [CRT]-ICD contro controllo, e la differenza di mortalità tra i gruppi con pacemaker biventricolare isolato e associato a ICD non è significativa).

Un aspetto rilevante riguardante l'opportunità dell'associazione CRT-ICD stava nell'incertezza sugli effetti della CRT sulle aritmie in generale e sulla morte aritmica in particolare. Nella metanalisi di McAlister et al.<sup>20</sup>, che includeva tutti i trial randomizzati pubblicati prima del CARE-HF, la morte aritmica risultava pressoché raddoppiata nei pazienti impiantati con pacemaker biventricolare in rapporto ai controlli. Il riscontro era estremamente incerto per la scarsità di dati disponibili (in alcuni trial, incluso il COMPANION, il tipo di morte non era specificato) ma era preoccupante, da qui l'orientamento cautelativo di alcuni (oltre che ovviamente delle Aziende produttrici) ad associare alla terapia di resincronizzazione un defibrillatore. Comunque i dati disponibili erano troppo vaghi per essere prescrittivi e, di conseguenza, le linee guida – questa volta sia europee<sup>2</sup> che americane<sup>7</sup> – non lo sono state. Dati successivi sono stati molto più rassicuranti. Nel CARE-HF Extension, i cui risultati non sono ancora pubblicati ma sono stati riportati al Congresso europeo di Stoccolma 2005 (3-5 settembre 2005, quindi dopo la pubblicazione delle linee guida europee), l'uso della terapia di resincronizzazione in 3 anni ha ridotto la mortalità sia per progressione dello scompenso che per morte improvvisa esattamente nella stessa misura (46%). Nello stesso periodo di osservazione l'incidenza di morte improvvisa nel gruppo trattato è stata del 7%, poco più del 2% l'anno. Se, come la letteratura suggerisce, gli eventi aritmici sono responsabili del 70-80% di queste morti, la mortalità aritmica è < 2% l'anno. Non sto affermando che questo è irrilevante, ma che testare il vantaggio dell'associazione CRT-ICD richiederà un megatrial che offra le certezze sulle quali di norma le raccomandazioni di forza I e livello di evidenza A si basano. Il MADIT-III, in corso, potrà dare elementi più certi per riformulare, se sarà il caso, le linee guida su questo punto.

Un altro aspetto rilevante, che va approfondito, riguarda l'eziologia. I risultati del CARE-HF non mostrano interazione tra eventi clinici (morte e ospedalizzazione cardiovascolare) ed eziologia, i benefici della terapia appaiono simili in pazienti ischemici e non ischemici<sup>18</sup>. Però, la favorevole evoluzione del rimodellamento ventricolare (riduzione dei volumi e del rigurgito mitralico e aumento della FE) appare più netta nei pazienti non ischemici in rapporto agli ischemici (la riduzione dei volumi ventricolari è significativa ma dimezzata in questi ultimi). Poiché la numerosità dei sottogruppi è insufficiente per trarre conclusioni definitive, è possibile che nel lungo termine il rischio di morte aritmica resti più alto nei pazienti con eziologia ischemica e che in questi il vantaggio dell'associazione CRT-ICD sia maggiore.

## Considerazioni conclusive

Un dibattito si sta aprendo su questo Giornale su uno dei temi più problematici della medicina di oggi. Le conclusioni dovranno essere tratte alla fine del dibattito. Vorrei comunque proporre qualche considerazione.

Primo, dobbiamo affinare la nostra capacità di stratificare il rischio aritmico, individuando con maggiore specificità (senza perdere in sensibilità) i pazienti ad alto rischio. Non insisto oltre su questo punto, fin troppo ovvio.

Secondo, i defibrillatori (ed i pacemaker resincronizzanti) devono essere dotati di sensori con funzioni di monitoraggio della funzione meccanica oltre che elettrica del cuore e di altri importanti indicatori fisiopatologici (stato di congestione polmonare, attività muscolare, funzione respiratoria, ecc.). Così i defibrillatori si trasformeranno da sentinelle passive in informatori attivi e continuativi della funzionalità cardiorespiratoria. Saranno quindi utili anche in chi non va incontro ad aritmie fatali. Tecnicamente tutto ciò è fattibile ed è in corso di sperimentazione.

Terzo, poiché molte morti cardiache improvvise avvengono in pazienti che non sono in scompenso avanzato, è impensabile contrastare il rischio di morte improvvisa con il solo impianto di una moltitudine di milioni di defibrillatori. Dobbiamo attivare la ricerca di farmaci antiaritmici efficaci e sicuri in pazienti con importante disfunzione ventricolare e/o scompenso cardiaco. Oggi non ne esistono. Proprio il già ricordato studio SCD-HeFT ha confermato che l'amiodarone, l'unico antiaritmico usato in pazienti scompensati, non è efficace nella prevenzione della morte improvvisa<sup>6</sup>. Ci sono, per quanto ne so, una decina di nuovi farmaci antiaritmici in fase avanzata di sperimentazione clinica. Tutti agiscono sui canali ionici di membrana e quasi tutti agiscono su numerosi canali ionici modificando in modo importante l'elettrofisiologia complessiva del cuore. I risultati ottenuti finora non sono entusiasmanti e la probabilità di indurre effetti imprevedibili e diversi da soggetto a soggetto in rapporto alle caratteristiche individuali della patologia miocardica, sembra molto alta. È questa la strada da seguire? A me sembrano più promettenti altre strade, ad esempio terapie che modifichino più strutturalmente il substrato, agendo sul rimodellamento ventricolare (come i betabloccanti e la resincronizzazione ventricolare). Un altro approccio interessante riguarda modificazioni dell'assetto della membrana e del metabolismo cardiomiocitario piuttosto che la funzione di specifici canali ionici. È il razionale che sottende la sperimentazione in corso di acidi grassi polinsaturi omega-3 e statine nel GISSI-HF<sup>21</sup>. Una risposta positiva sarebbe molto gratificante e concettualmente innovativa rispetto al pressante problema della prevenzione della morte improvvisa.

Quarto, il rapporto costo/utilità nel tipo di pazienti nei quali il defibrillatore è risultato efficace, varia da circa 30 000 a 60 000 Euro per anno di vita guadagnato<sup>22</sup>. Poiché il numero di defibrillatori impiantati sta aumentando esponenzialmente è da attendersi, come Paperini et al.<sup>1</sup> auspicano, che il costo degli apparecchi (che peraltro è solo una parte minore della spesa connessa all'uso del defibrillatore) si riduca. Tra l'altro, il costo dei defibrillatori è solo marginalmente legato alla complessità tecnica, è prevalentemente una questione di merca-

to e di “cartello” delle Aziende costruttrici. A questo proposito sono perfettamente d'accordo con Paperini et al. sulla questione Guidant<sup>23</sup>. Se le cose stanno come sono state descritte sulla stampa, si tratta semplicemente di un caso di delinquenza comune, che non dovrebbe minimamente influenzare le nostre decisioni. Franca-mente, più preoccupante è la constatazione che nell'ultimo anno oltre a Guidant anche Medtronic, St. Jude e Ela Medical hanno denunciato imperfezioni di funzionamento dei loro device, richiamando alla sostituzione cautelativa complessivamente migliaia di pazienti. Questo potrebbe avere un certo peso nelle situazioni cliniche a rapporto beneficio/rischio basso o incerto.

Per concludere, tornando al tema che a me sembra centrale, del ruolo delle linee guida nelle decisioni della pratica clinica, riporto una parte della risposta data dal Writing Committee delle linee guida europee sullo scompenso alle lettere di commento critico già citate: “Esistono ampie divergenze circa l'opportunità di un intervento (ICD in prevenzione primaria) che produce scarsi effetti in termini di mortalità e una rilevante morbidità. Pertanto, la Task Force ritiene fermamente che la selezione dei pazienti da candidare ad impianto di ICD, per i quali i benefici si dimostrino superiori agli effetti avversi, richieda una considerevole expertise e capacità di giudizio da parte del clinico e che allo stato attuale non possa essere formulata alcuna indicazione generale. Le linee guida forniscono una struttura di sostegno alla pratica clinica e alla formazione, ma non possono sostituirsi in alcun modo all'expertise personale”<sup>17</sup>. Ho firmato e confermo di condividere questo testo. Come condivido con Paperini et al. il forte auspicio che registri obbligatori diventino una prassi di vigilanza sui risultati delle terapie che applichiamo ai nostri pazienti.

## Appendice

### Defibrillatori impiantabili

#### Linee guida Società Europea di Cardiologia

- Prevenzione secondaria

L'impianto di defibrillatore (ICD) è raccomandato in pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco o affetti da tachicardia ventricolare sostenuta mal tollerata o associata a disfunzione ventricolare sinistra, allo scopo di migliorare la sopravvivenza (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

- Prevenzione primaria

L'impianto di ICD è ragionevole in pazienti selezionati con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 30-35%, non prima di 40 giorni dopo un infarto miocardico, in terapia ottimale con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, betabloccanti e antialdosteronici, quando appropriati, allo scopo di ridurre l'incidenza di morte improvvisa (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

#### Linee guida American College of Cardiology/American Heart Association

- Prevenzione secondaria

L'impianto di ICD è raccomandato in prevenzione secondaria allo scopo di prolungare la sopravvivenza nei pazienti che presen-

tino sintomi pregressi o in atto di scompenso cardiaco e ridotta FEVS, con anamnesi di arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare associata a compromissione emodinamica (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

- Prevenzione primaria:

a) in pazienti in stadio B (pazienti con alterazioni cardiache strutturali in assenza di sintomi di scompenso cardiaco):

- l'impianto di ICD è ragionevole in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa con FEVS  $\leq 30\%$  in classe funzionale NYHA I e terapia medica ottimale, almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico, che presentino una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B);

- l'impianto di ICD può essere preso in esame in pazienti senza scompenso cardiaco affetti da cardiomiopatia di origine non ischemica, con FEVS  $\leq 30\%$  in classe funzionale NYHA I e terapia medica ottimale, che presentino una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C);

b) in pazienti in stadio C (patologia cardiaca strutturale associata a sintomi pregressi o in atto di scompenso cardiaco):

- l'impianto di ICD è raccomandato in prevenzione primaria allo scopo di ridurre la mortalità totale per riduzione dell'incidenza di morte improvvisa in pazienti con cardiopatia ischemica, almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico, con FEVS  $\leq 30\%$  in classe funzionale NYHA II o III e terapia medica ottimale, che presentino una ragionevole aspettativa di vita ed un buon stato funzionale per almeno 1 anno (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A);

- l'impianto di ICD è raccomandato in prevenzione primaria allo scopo di ridurre la mortalità totale per riduzione dell'incidenza di morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia di origine non ischemica, con FEVS  $\leq 30\%$  in classe funzionale NYHA II o III e terapia medica ottimale, che presentino una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B);

- l'impianto di ICD è ragionevole in pazienti con documentata FEVS del 30-35% in classe funzionale NYHA II o III e terapia medica ottimale, che presentino una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

### Terapia di resincronizzazione cardiaca

#### Linee guida Società Europea di Cardiologia

La terapia di resincronizzazione mediante pacing biventricolare può essere presa in considerazione in pazienti con ridotta FEVS e dissincronia ventricolare (QRS  $\geq 120$  ms) che permangano sintomatici (classe NYHA III-IV) malgrado terapia medica ottimale, al fine di migliorare la sintomatologia (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A), e di ridurre le ospedalizzazioni (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) e la mortalità (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B).

#### Linee guida American College of Cardiology/American Heart Association

I pazienti con FEVS  $\leq 35\%$ , in ritmo sinusale, in classe funzionale NYHA III o in classe funzionale NYHA IV al controllo ambulatoriale nonostante terapia medica ottimale, che presentino dissincronia ventricolare (QRS > 0.12 ms), devono essere sottoposti a terapia di resincronizzazione in assenza di controindicazioni (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

### Terapia di resincronizzazione cardiaca associata ad impianto di defibrillatore

#### Linee guida Società Europea di Cardiologia

L'impianto di ICD in associazione a pacing biventricolare può

essere preso in esame in pazienti sintomatici con scompenso cardiaco grave (classe NYHA III-IV), FEVS  $\leq$  35% e durata del QRS  $\geq$  120 ms al fine di migliorare la mortalità e la morbilità (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

*Linee guida American College of Cardiology/American Heart Association*

L'impianto di ICD in associazione a terapia di resincronizzazione segue le stesse indicazioni della terapia con ICD.

## Bibliografia

- Paperini L, Genovesi A, Carluccio M. La morte cardiaca improvvisa: prevenzione, quando opportuno! Da evidence-based medicine a family-based medicine. *GIC - G Ital Cardiol* 2006; 7: 224-7.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
- Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005; 149: 1020-34.
- Buxton A. Not everyone with an ejection fraction  $\leq$  30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2537-42.
- Moss AJ. Everyone with an ejection fraction  $\leq$  30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2542-8.
- 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.
- Hunt SA. 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). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
- Theuns DA, Klootwijk PJ, Goedhart DM, Jordaens LJ. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2362-7.
- 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.
- Kadish A, Mehra M. Heart failure devices: implantable cardioverter-defibrillators and biventricular pacing therapy. *Circulation* 2005; 111: 3327-35.
- Medicare Coverage Database 2005. [www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=148](http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=148)
- 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](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm)
- 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.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
- Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al, for the Valsartan 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.
- Swedberg K, for the Writing Committee of the ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. (letter) *Eur Heart J* 2005; 26: 2473.
- 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.
- 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.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 381-90.
- Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al, for the GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-41.
- Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1471-80.
- Steinbrook R. The controversy over Guidant's implantable defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 221-4.