

Il problema della morte improvvisa nello scompenso cardiaco

Pietro Delise, Luigi Sciarra

U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Conegliano Veneto (TV)

Key words:

Cardiac arrest;
Heart failure;
Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death.

Sudden death, due to malignant ventricular arrhythmias, is a major problem in heart failure. Mortality increases with NYHA functional class, but the relative percentage due to sudden death is higher in lower NYHA functional classes (50-80% in NYHA class II, 30-50% in NYHA class III, and 5-30% in NYHA class IV).

No antiarrhythmic drug is useful to prevent sudden death. In coronary artery disease revascularization reduces mortality in multivessel disease. In all patients with heart failure many drugs are useful in reducing total mortality and sudden death: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, antialdosterone drugs, statins, and omega-3 fatty acids.

Finally, many prospective randomized studies have demonstrated the efficacy of implantable cardioverter-defibrillators in reducing mortality. However, the high cost-benefit ratio remains an unsolved problem of this therapy.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 24S-33S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Pietro Delise

Via Felisati, 66
30171 Mestre (VE)
E-mail: pdelise@ulss7.it

Lo scompenso cardiaco è gravato da un'elevata mortalità, direttamente proporzionale alla classe funzionale NYHA. Parte di questa mortalità è legata a deficit di pompa e parte a morte improvvisa aritmica^{1,2}.

La letteratura di fine anni '80-primi anni '90² riportava una mortalità ad 1 anno tra il 5 e il 15% in classe NYHA II, tra il 20 e il 50% in classe NYHA III e oltre il 50% in classe NYHA IV. Questi stessi studi avevano anche rilevato che la quota relativa alla morte improvvisa risulta proporzionalmente maggiore in classe NYHA II, con una percentuale tra il 50 e l'80% della mortalità totale. Nelle classi più avanzate la morte improvvisa, pur aumentando in valore assoluto, copre una percentuale minore della mortalità totale (30-50% in classe NYHA III, 5-30% in classe NYHA IV) a favore della morte per deficit di pompa o per altre cause².

I dati desumibili dai trial più recenti dimostrano un sostanziale miglioramento della prognosi rispetto al passato, verosimilmente legato ai progressi nella terapia. Ad esempio, lo studio MADIT II³, condotto in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e frazione di eiezione (FE) $\leq 30\%$, ha rilevato una mortalità annua di circa il 10%. Analogamente il recente studio DEFINITE⁴, eseguito in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e FE $\leq 35\%$, riporta una mortalità annua del

7% (15% in classe NYHA III). Infine lo studio SCD-HeFT (Bardy GH, dati non pubblicati), eseguito in un'ampia popolazione di soggetti con scompenso di origine ischemica e non ischemica, ha riscontrato una mortalità annua del 7%.

Le percentuali relative alla morte improvvisa si sono comunque confermate elevate⁵.

Meccanismi fisiopatologici della morte improvvisa nello scompenso cardiaco

La morte improvvisa nella maggioranza dei casi (> 90%) è provocata da aritmie ventricolari maligne quali tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV)². Nella cardiopatia ischemica l'aritmia di esordio è una TV monomorfa in oltre il 50% dei casi, una TV polimorfa o una FV nel 20-40% dei casi e una bradicardia in meno del 5%⁶. Nella cardiomiopatia non ischemica non esistono dati così dettagliati. Sappiamo tuttavia che, pur prevalendo le aritmie ventricolari, sono osservabili bradicardie terminali in percentuali fino al 25% dei casi⁷.

L'intimo meccanismo elettrofisiologico che scatena la comparsa di aritmie ventricolari maligne nello scompenso non è completamente conosciuto. Tuttavia, gli studi di elettrofisiologia clinica ci consentono di individuare due scenari principali caratteri-

stici rispettivamente della cardiopatia ischemica e di quella non ischemica.

Nella cardiopatia ischemica postinfartuale gli esiti cicatriziali creano il substrato anatomico per l'insorgenza di TV da rientro. La presenza di questo substrato latente la rende vulnerabile a presentare in qualsiasi momento (anche in assenza di altri fenomeni concomitanti) TV da rientro che possono essere di per sé causa di arresto di circolo o fungere da "trigger" di una FV. A conferma di ciò in soggetti con pregresso infarto e storia di TV/FV, la stimolazione elettrica è in grado indurre facilmente una TV da rientro in almeno il 70% dei casi^{8,9} (Fig. 1). Inoltre vari studi^{10,11} dimostrano che nei pazienti senza storia di TV/FV, l'inducibilità di TV da rientro è un elemento prognostico negativo indipendente di mortalità totale e improvvisa in particolare. È stato dimostrato ad esempio che nei pazienti con cardiopatia ischemica, FE depressa ($\leq 40\%$) e TV non sostenuta all'Holter, l'inducibilità con lo studio elettrofisiologico endocavitario di TV/FV è in grado di identificare una categoria di pazienti ad alto rischio la cui mortalità improvvisa, rispetto ai pazienti in cui le stesse aritmie non sono inducibili, è del 18 vs 12% a 2 anni e del 32 vs 24% a 5 anni (studio MUSTT)¹¹.

A differenza della cardiopatia ischemica postinfartuale, nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica, in condizioni cliniche simili, è inducibile una TV in una minoranza di casi^{12,13}. Pertanto nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne probabilmente è correlata con fenomeni elettrofisiologici più complessi, riconducibili alla sofferenza cellulare diffusa e alle conseguenti alterazioni del potenziale d'azione monofasico. Parte di queste alterazioni possono essere accentuate da farmaci come la digitale, certi antiaritmici e da squilibri ionici secondari all'uso dei diuretici¹⁴⁻¹⁶.

I due scenari appena descritti non vanno considerati in modo rigido. Infatti nella cardiopatia ischemica al substrato elettrofisiologico cronico, causato dagli esiti cicatriziali, si possono sovrapporre altri fattori quali l'ipertrofia o fenomeni aritmogeni acuti (ad esempio ischemia, disonie gravi, ecc.) (Figg. 2 e 3). Infine, nelle fasi più avanzate, la cardiopatia ischemica postinfartuale tende ad assumere caratteristiche simili alla cardiomiopatia dilatativa non ischemica e presentare aritmie ventricolari maligne con meccanismi del tutto simili a quest'ultima.

Fattori di rischio della morte improvvisa

La morte improvvisa è un evento che si verifica a ciel sereno in oltre il 95% dei casi mentre in meno del 5% dei soggetti è preceduta da episodi documentati di TV/FV non fatale¹. La ricerca dei fattori di rischio pertanto rientra prevalentemente in una strategia di prevenzione primaria.

La categoria epidemiologicamente a maggior rischio di morte improvvisa è costituita dai pazienti con cardiopatia ischemica e con pregresso infarto miocardico (almeno l'80%)¹.

Nel *postinfarto* il fattore di rischio più importante è una depressione severa della FE: si calcola che con il decrescere della FE dal 40 al 30% la mortalità totale, inclusa quella improvvisa, aumenti in modo esponenziale¹⁷. Accanto alla FE sono stati individuati altri marker di rischio¹⁷ tra cui i battiti prematuri ventricolari frequenti ($> 10/\text{ora}$), la TV non sostenuta, la presenza di potenziali tardivi al "signal-averaging", una ridotta variabilità della frequenza cardiaca (SDNN < 70 ms) e una ridotta sensibilità barocettiva. In aggiunta ad essi, come già detto più sopra, va considerata l'inducibi-

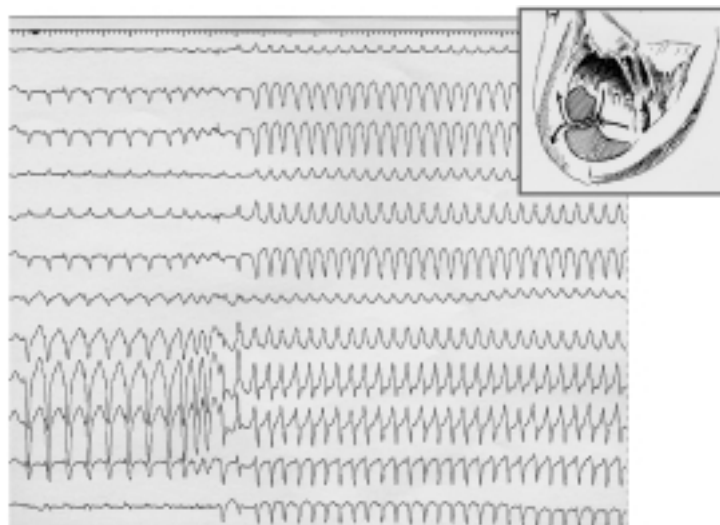


Figura 1. Maschio di 75 anni. Pregresso infarto miocardico acuto inferiore, malattia dei tre vasi inoperabile, frazione di eiezione 28%. Con la stimolazione ventricolare si induce facilmente una tachicardia ventricolare monomorfa. Notare come il QRS abbia una morfologia tipo blocco di branca destro + emblocco anteriore sinistro, il che ci dice che l'aritmia nasce nella parete inferiore del ventricolo sinistro, sede del pregresso infarto.

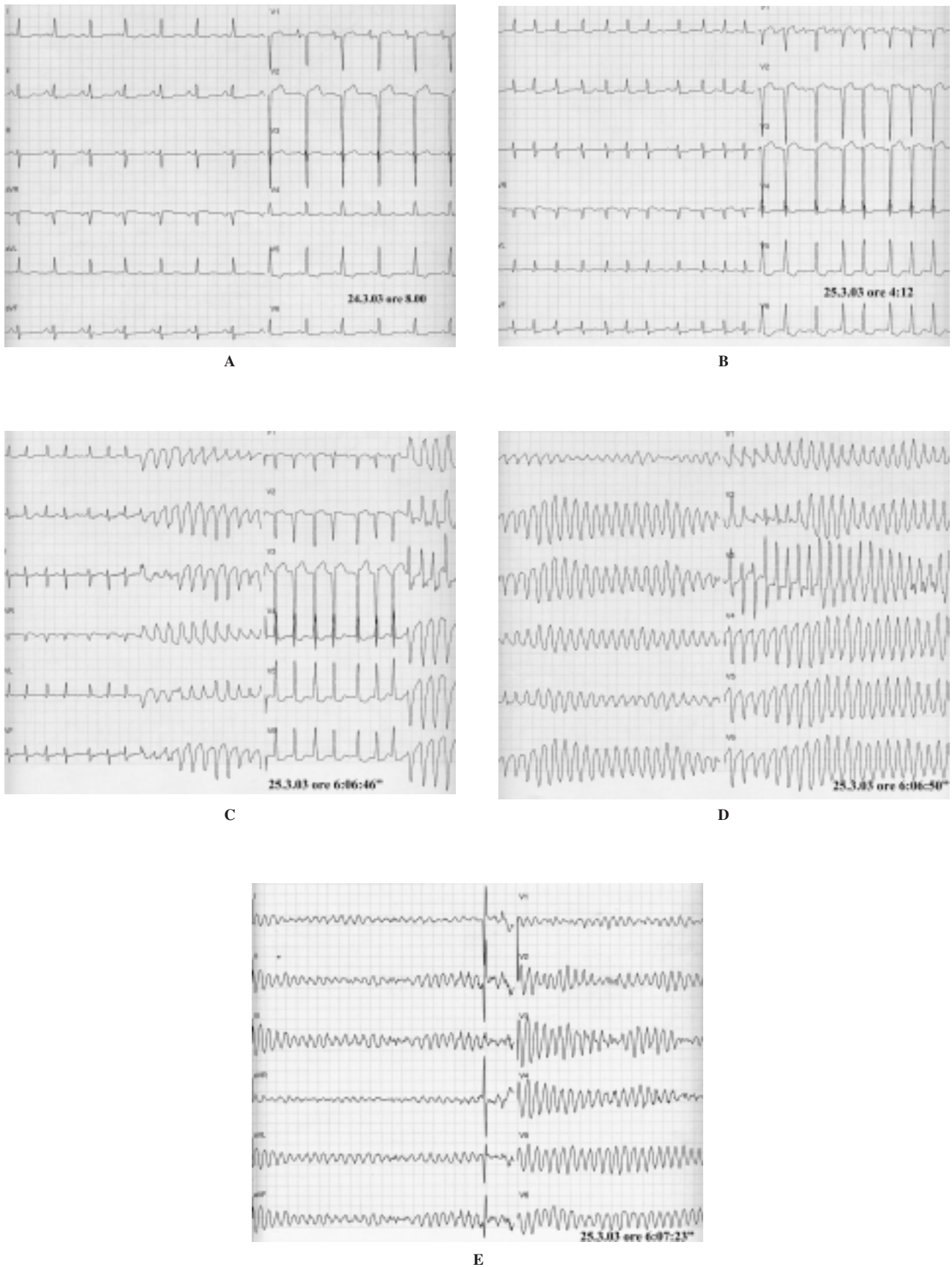


Figura 2. A: stenosi aortica moderata, malattia dei tre vasi, frazione di eiezione 25%. L'ECG basale mostra ritmo sinusale e segni di ingrandimento ventricolare sinistro. B: durante la notte alle ore 4.12 insorge una fibrillazione atriale con frequenza cardiaca media di circa 150 b/min. C: circa 2 ore più tardi, alle ore 6.06 compare una torsione di punta. D: la torsione di punta si perpetua e degenera in fibrillazione ventricolare. E: fibrillazione ventricolare. L'interpretazione di questo caso è che la fibrillazione atriale ad alta frequenza abbia aumentato criticamente il consumo di ossigeno in un paziente con una coronaropatia diffusa e stenosi aortica creando una persistente ischemia. Quest'ultima verosimilmente ha scatenato la tempesta aritmica.

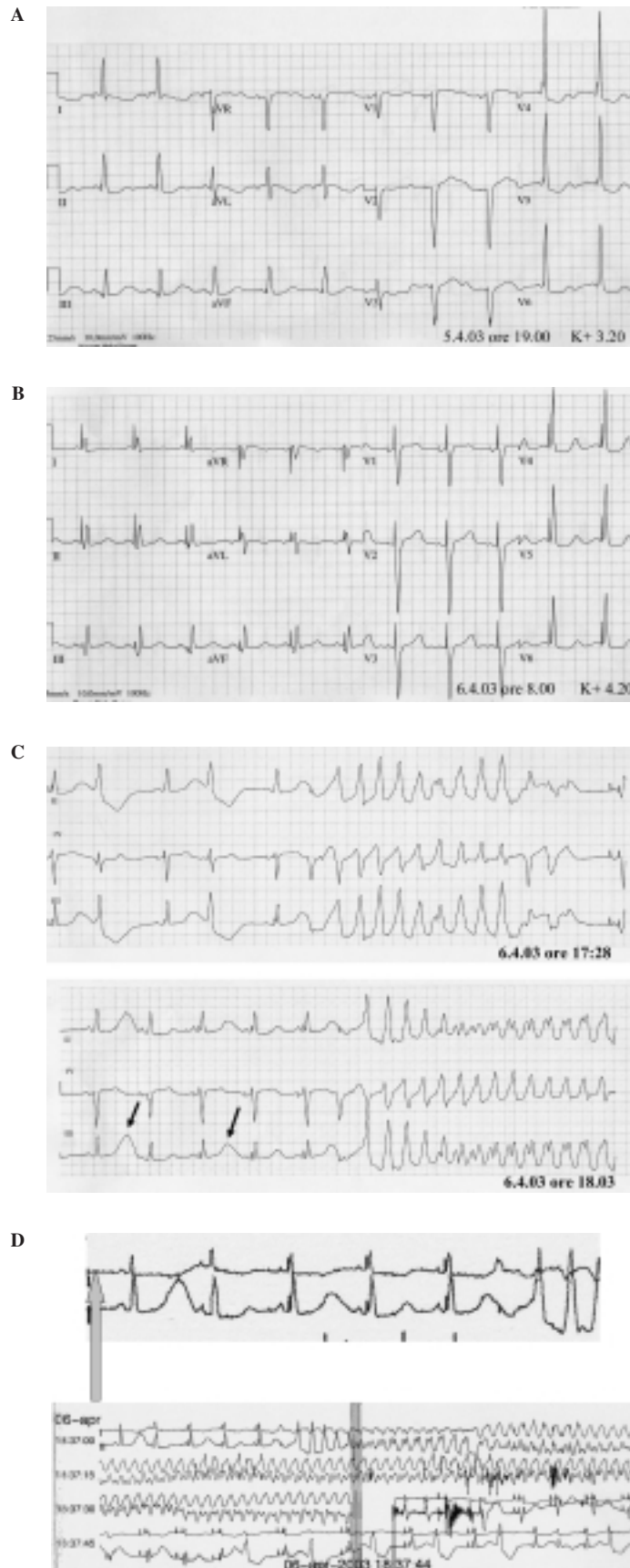


Figura 3. A: stesso caso della figura 1, ricoverato dopo un impianto di defibrillatore, per scompenso cardiaco. L'ECG del giorno mostra un QT allungato, correlabile con una kaliemia di 3.2 indotta dall'uso di furosemide ad alte dosi. B: la mattina dopo, corretta la kaliemia, il QT è pressoché normalizzato. C: durante la giornata al paziente è stata ulteriormente somministrata furosemide. Nel pomeriggio verso le ore 17.00 si nota un'alternanza dell'onda T e la comparsa di run di tachicardia ventricolare polimorfa e monomorfa. D: alle ore 18.37 compare un tachicardia ventricolare sincopale che viene interrotta dal defibrillatore. Si noti nei secondi precedenti la tempesta aritmica una macroscopica alternanza dell'onda T.

lità di TV/FV con lo studio elettrofisiologico endocavitario. Un ulteriore elemento di rischio, secondo vari autori^{18,19}, sarebbe rappresentato dalla presenza di "T-wave alternans" (TWA) specie se concomitante con una positività di potenziali tardivi e/o con FE < 40%.

Grazie agli studi citati sono individuabili varie categorie di soggetti con cardiopatia ischemica a rischio particolarmente elevato. Tra di esse citiamo le seguenti¹⁷:

- pazienti con FE ≤ 30%: mortalità a 1 anno del 10% e a 2 anni di oltre il 20%;
- pazienti con FE < 35-40% e almeno uno dei cinque criteri di rischio sopra elencati (battiti prematuri ventricolari > 10/ora, ecc.). Rappresentano circa il 15% di tutti gli infarti miocardici e hanno una mortalità a 2 anni > 25%, metà della quale per morte improvvisa;
- pazienti con FE < 35%, TV non sostenuta all'Holter e inducibilità di TV allo studio elettrofisiologico endocavitario (pazienti MADIT I). Rappresentano circa l'1% di tutti gli infarti miocardici e hanno una mortalità del 30% a 2 anni, metà della quale per morte improvvisa.

Nelle tabella I sono riportati i fattori di rischio individuati dalla linee guida della Società Europea di Cardiologia²⁰.

Nella *cardiomiopatia dilatativa* l'incidenza della morte improvvisa è correlata con la gravità della cardiopatia². I fattori predittivi più forti sono un pregresso arresto cardiaco e una TV documentata. Altro fattore importante è la sincope²⁰. La TV non sostenuta si riscontra nel 20-70% dei pazienti e ha di per sé un significato prognostico negativo, ma più in rapporto alla mortalità totale che alla morte improvvisa². Nella stratificazione del rischio lo studio elettrofisiologico endocavitario non è utile perché ha una bassa sensibilità (riproduce raramente la TV in chi la ha avuta spontaneamente) e un basso valore predittivo negativo (la non inducibilità di TV/FV non protegge dal rischio di morte improvvisa)^{12,13}. Analogamente a quanto osservato nei pazienti con postinfarto, anche nella cardiomiopatia dilatativa la TWA sarebbe in grado di fornire importanti informazioni prognostiche. Secondo alcuni autori infatti una TWA positiva individuerrebbe un gruppo ad al-

to rischio di eventi aritmici maggiori mentre al contrario una TWA negativa caratterizzerebbe soggetti a basso rischio²¹. Tali risultati sono stati confermati anche in popolazioni di pazienti con scompenso cardiaco di natura mista, ischemica e non ischemica²².

In tabella II sono elencate, in base alle classi di consenso, le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia sui vari fattori di rischio nella cardiomiopatia dilatativa²⁰.

Tabella II. Fattori di rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia dilatativa, secondo la Società Europea di Cardiologia, raggruppati in base alle classi di consenso. Tra parentesi sono riportati i livelli di evidenza scientifica.

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Arresto cardiaco (B) FV (B) TVS (B)	Sincope (B)	FE (B) TVNS (B)	SEE (C)

FV = fibrillazione ventricolare; SEE = inducibilità di tachicardia ventricolare/FV allo studio elettrofisiologico endocavitario; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta; TVS = tachicardia ventricolare sostenuta.

Prevenzione secondaria della morte improvvisa in soggetti con aritmie ventricolari maligne documentate

La prevenzione della morte improvvisa aritmica, in soggetti che sono già stati rianimati da un precedente episodio potenzialmente mortale (prevenzione secondaria), può in teoria essere ottenuta impiegando una profilassi farmacologica o impiantando un dispositivo automatico (ICD) in grado di interrompere l'aritmia maligna al suo esordio.

A partire dagli anni '80 vari lavori avevano suggerito che l'ICD potesse essere il presidio più efficace nella prevenzione secondaria della morte improvvisa^{2,7,17,23}. Tali risultati, frutto di studi osservazionali,

Tabella I. Fattori di rischio di morte improvvisa nel postinfarto, secondo la Società Europea di Cardiologia, raggruppati in base alle classi di consenso. Tra parentesi sono riportati i livelli di evidenza scientifica.

Classe I	Classe IIa	Classe IIb
Dati demografici (A) FE (A) HRV (A) Sensibilità barocettoriale (A) Volume ventricolare sinistro (A)	BPV (A) TVNS (A) FC a riposo (A)	Potenziali tardivi (A) QT (B) SEE (A) T-wave alternans (B) HRT (B) Pervietà della coronaria culprit (B) Dispersione del QT (B)

BPV = battiti prematuri ventricolari; FE = frazione di eiezione depressa; HRT = turbolenza della frequenza cardiaca; HRV = variabilità della frequenza cardiaca; SEE = inducibilità di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico endocavitario; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta.

furono tuttavia considerati con prudenza da vari autori sia perché gli studi non erano randomizzati, sia perché avevano comunemente come endpoint la mortalità improvvisa (o la morte aritmica abortita) e non la mortalità totale. Ne derivò l'ipotesi che l'ICD potesse solo modificare il tipo di morte, da improvvisa a non improvvisa, in pazienti comunque legati a una prognosi maligna a causa della gravità della cardiopatia (teoria della conversione). Dopo questa fase, vari trial prospettici e randomizzati (studi DUTCH, AVID, CASH, CIDS)²⁴⁻²⁷ hanno portato alla conclusione che nei pazienti con storia pregressa di TV e/o FV l'ICD è superiore alla terapia medica (compreso sotalolo e amiodarone) sia nella prevenzione secondaria della morte improvvisa sia nella riduzione della mortalità totale (Tab. III). Negli studi citati l'ICD ha ridotto la mortalità totale a 2 anni del 20-39% rispetto ai pazienti trattati con l'amiodarone (AVID, CASH, CIDS) e del 60% rispetto a quelli trattati con propafenone (CASH). Un'ulteriore rianalisi dello studio AVID²⁸ ha però dimostrato che l'ICD rispetto all'amiodarone presenta un beneficio solo nei pazienti con FE < 35%. Tali risultati sono stati confermati dalla rianalisi dello studio CIDS²⁹.

In base alle evidenze scientifiche attuali le linee guida internazionali^{20,30} forniscono le seguenti raccomandazioni:

1. nei casi con storia di arresto cardiaco o TV sincopale/ipotensiva va posta l'indicazione assoluta all'ICD;
2. nei soggetti con TV emodinamicamente ben tollerata vanno fatte delle distinzioni: a) nei pazienti con FE depressa (< 35-40%) va comunque preferito l'ICD ai farmaci; b) nei pazienti con cardiopatia ischemica e FE conservata (> 40%) si può optare per una terapia farmacologica²⁰.

Prevenzione primaria della morte improvvisa

Ruolo dei farmaci. Dato che la morte improvvisa è generalmente causata da aritmie ventricolari, negli anni '80 sembrò logico pensare che per prevenirla potessero essere utili i farmaci antiaritmici.

Tale ipotesi è stata clamorosamente smentita a cavallo degli anni '90. Nella cardiopatia ischemica postinfartuale il CAST¹⁶ ha dimostrato che la terapia antiaritmica (con farmaci della classe IC), quando è in gra-

do di sopprimere le aritmie all'Holter, non solo non migliora la prognosi ma paradossalmente la peggiora. Anche farmaci come l'amiodarone hanno deluso in questo senso. Ad esempio lo studio EMIAT³¹ ha dimostrato che la somministrazione dell'amiodarone nel postinfarto riduce leggermente la morte improvvisa ma non la mortalità globale. Analogamente nei pazienti con insufficienza cardiaca e aritmie ventricolari la maggioranza degli studi randomizzati^{32,33}, eccetto uno³⁴, hanno suggerito che la somministrazione di amiodarone non è in grado di modificare la prognosi. Addirittura, una sottoanalisi dello studio SCD-HeFT (Bardy GH, dati non pubblicati) dimostrerebbe un eccesso di mortalità nei pazienti in classe NYHA III. Risultati negativi sono stati osservati anche con il sotalolo³⁵.

Si deve pertanto concludere che di fatto, per il paziente con funzione ventricolare depressa, non esistono farmaci antiaritmici capaci di migliorarne la sopravvivenza.

In assenza di questi, si può adottare una strategia che utilizzi in modo combinato presidi capaci di agire favorevolmente sulla progressione della malattia, sulla funzione di pompa, sull'equilibrio neurovegetativo, sull'equilibrio ionico, ecc., in sostanza con interventi terapeutici che influiscano sui fattori che favoriscono le aritmie più che sulle aritmie stesse.

Nella *cardiopatia ischemica postinfartuale* la prevenzione della morte improvvisa o, in generale, una riduzione della mortalità, può essere ottenuta innanzitutto attraverso la rivascolarizzazione coronarica, se necessaria e se possibile. Nella *cardiomiopatia dilatativa* in cui la mortalità aritmica è correlata con la gravità della cardiopatia, la prevenzione di entrambe utilizza strumenti coincidenti.

In generale nello scompenso cardiaco, a prescindere dall'etiologia, una riduzione di mortalità, compresa la quota legata a morte improvvisa aritmica, può essere ottenuta con una serie di farmaci comunemente impiegati in questa patologia: betabloccanti, omega-3, statine e farmaci in grado di intervenire sull'asse renina-angiotensina-aldosterone^{2,32,36-38}.

I betabloccanti sono la categoria che per prima ha dimostrato la capacità di ridurre la morte improvvisa e la mortalità totale². Tra di essi il carvedilolo³⁹ e il bisoprololo⁴⁰ sembrerebbero possedere una particolare efficacia. L'effetto favorevole dei betabloccanti, pur complesso nei suoi vari aspetti, è comunque principalmen-

Tabella III. Trial di prevenzione secondaria della morte improvvisa con defibrillatore impiantabile (ICD).

Studio	Caratteristiche	Randomizzazione	Migliore presidio
DUTCH ²⁴	Arresto cardiaco	ICD vs terapia convenzionale	ICD
AVID ²⁵	Arresto cardiaco o TVS sincopale	ICD vs amiodarone (96%) o sotalolo	ICD
CASH ²⁶	Arresto cardiaco	ICD vs metoprololo/amiodarone/propafenone	ICD
CIDS ²⁷	Arresto cardiaco o TVS	ICD vs amiodarone	ICD

TVS = tachicardia ventricolare sostenuta.

te riconducibile alla modulazione degli effetti proaritmici del sistema simpatico.

Gli omega-3, i cui effetti sono stati dimostrati al momento solo nella cardiopatia ischemica postinfartuale, sembrano agire attraverso un effetto stabilizzante di membrana^{37,38}.

Le statine probabilmente agiscono rallentando la progressione della coronaropatia.

Effetti dei farmaci che agiscono sull'asse renina-angiotensina-aldosterone. Numerosi dati sperimentali e clinici suggeriscono che l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha effetti negativi sul miocardio ventricolare e sul sistema vascolare cardiaco. Ne deriva ipertrofia dei miociti, attivazione dei fibroblasti e conseguentemente ipertrofia e fibrosi miocardica nonché fibrosi vascolare. Gli intimi meccanismi attraverso i quali si verificano tali alterazioni sono noti solo in parte. Una responsabilità diretta in questo senso è certamente posseduta dall'angiotensina II ma altri fattori (sia pure correlati con la catena descritta) sono stati chiamati in causa tra cui le bradichinine e lo stesso aldosterone⁴¹⁻⁴³.

Gli ACE-inibitori e gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (sartanici), in base al loro meccanismo d'azione, sarebbero in grado di contrastare lo sviluppo dell'ipertrofia o addirittura farla regredire, di limitare la fibrosi miocardica e l'ischemia, creando i presupposti per un rallentamento nella progressione della malattia, per un rimodellamento ventricolare favorevole, ecc. Tutto ciò innescherebbe meccanismi virtuosi sul substrato anatomico che è alla base delle aritmie ventricolari maligne in tutte le loro forme³².

Gli antialdosteronici, come dimostrato dallo studio RALES³⁶, forniscono un effetto aggiuntivo (quando somministrati insieme ai farmaci già discussi). È interessante sottolineare che tale effetto additivo si manifesta riducendo la mortalità non solo per deficit di pompa ma anche per morte improvvisa aritmica.

La spiegazione di tali risultati è articolata. Innanzitutto va rilevato che l'effetto favorevole sulla mortalità aritmica si manifesta precocemente (fin dai primi mesi) ma poi si mantiene amplificandosi con il passare del tempo. L'effetto quasi immediato probabilmente è correlato con un più stabile equilibrio ionico e in particolare con la prevenzione di pericolosi fenomeni di ipopotassiemia, frequentemente osservabili in questi pazienti a causa dell'uso estensivo di alte dosi di diuretici dell'ansa. A questo proposito è utile sottolineare che nei pazienti con scompenso per vari motivi (ischemia, "stretching" di parete, uso di farmaci, ecc.) spesso esistono turbe latenti del potenziale d'azione monofasico cellulare che possono essere drammaticamente accentuate da uno squilibrio ionico acuto, innescando aritmie da rientro, da riecitazione focale o da aumentato automatismo (Fig. 3).

La loro azione a lungo termine lascia intuire inoltre un effetto cardioprotettivo che deve avere altre cause. A

questo proposito, sono noti i molteplici effetti negativi di un eccesso cronico di aldosterone costituiti oltre che dai già citati squilibri ionici cellulari (ritenzione di sodio e cloro e deplezione di potassio), da induzione diretta di fibrosi miocardica e vascolare, disfunzione barocettoriale e riduzione dell'utilizzazione miocardica di noradrenalina. L'inibizione di tali meccanismi potrebbe integrare gli effetti già descritti degli ACE-inibitori e dei sartanici.

I lusinghieri risultati dello studio RALES hanno influito sulle abitudini dei clinici aumentandone l'uso e, secondo alcuni autori⁴², aumentando nella pratica clinica i casi di iperpotassiemia, con il rischio di vanificare gli effetti favorevoli sulla riduzione della morte improvvisa. Tale segnalazione ha attirato l'attenzione⁴³ sulla necessità di impiegare gli antialdosteronici a dosi non elevate (25-50 mg) e di limitarne l'uso in soggetti potenzialmente esposti all'iperpotassiemia a causa di una riduzione della funzione renale e/o di una ridotta produzione endogena di renina-angiotensina-aldosterone. In sostanza nelle seguenti categorie di pazienti: soggetti con insufficienza renale (creatininemia > 2.5 mg/100 ml), soggetti con potassiemia > 5 mEq e diabetici.

Ruolo del defibrillatore impiantabile. Numerosi studi prospettici e randomizzati dimostrano concordemente che l'ICD è in grado di ridurre la mortalità totale (rispetto a una terapia medica ottimale) nei soggetti con ridotta funzione ventricolare sinistra, con o senza segni clinici di scompenso, incidendo sulla quota legata ad aritmie maligne (Tab. IV)^{3,4,10,44}.

I primi studi avevano considerato popolazioni ad alto rischio selezionate sulla base di una stratificazione multifattoriale.

Gli studi MADIT I¹⁰ e MUSTT⁴⁴, eseguiti in soggetti postinfarto (con e senza scompenso) e FE rispettivamente < 35% e ≤ 40%, in cui era inducibile allo studio elettrofisiologico una TV/FV, hanno dimostrato che l'ICD riduce la mortalità rispettivamente del 54 e 55% (durante un follow-up di 27 e 39 mesi).

Gli studi successivi hanno semplificato la selezione dei pazienti ottenendo comunque risultati positivi.

Lo studio MADIT II³, condotto in pazienti con cardiomiopatia ischemica postinfartuale e FE ≤ 30% (non necessariamente affetti da scompenso cardiaco) ha dimostrato che l'ICD è in grado di ridurre la mortalità di circa un terzo nel corso di un follow-up di 20 mesi.

Lo studio COMPANION⁴⁵, eseguito in pazienti con cardiopatia di varia natura (ma in maggioranza ischemica), QRS prolungato e scompenso cardiaco, trattati "random" con terapia medica, pacemaker biventricolare e pacemaker biventricolare + ICD durante un follow-up di circa 16 mesi, ha dimostrato che di per sé il pacemaker biventricolare migliora la sopravvivenza (riduzione della mortalità del 24%) ma che l'associazione con il defibrillatore fornisce un beneficio aggiuntivo (riduzione complessiva della mortalità del 36%).

Tabella IV. Trial di prevenzione primaria della morte improvvisa con defibrillatore impiantabile (ICD).

Studio	Patologia	Caratteristiche	Random	Migliore presidio
MADIT I ¹⁰	IMA	FE < 35%, TVNS, SEE: TVS/FV*	ICD vs terapia convenzionale	ICD
MUSTT ⁴⁴	IMA	FE < 40%, TVNS, PT	Terapia (farmaci, ICD) guidata dallo SEE** vs no terapia	ICD
MADIT II ³	IMA	FE ≤ 30%	Terapia medica vs ICD	ICD
DEFINITE ⁴	CMD	FE ≤ 35%	ICD vs terapia convenzionale	ICD
SCD-HeFT	Scompenso		ICD vs amiodarone vs terapia convenzionale	ICD

CMD = cardiomiopatia dilatativa; FE = frazione di eiezione; FV = fibrillazione ventricolare; IMA = infarto miocardico acuto; PT = potenziali tardivi; SEE = studio elettrofisiologico endocavitario; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta; TVS = tachicardia ventricolare sostenuta. * non sopprimibile con i farmaci; ** induzione di TVS/FV.

Lo studio DEFINITE⁴, realizzato in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, ha dimostrato che l'ICD nel corso di 29 mesi riduce la mortalità rispetto alla sola terapia medica del 24% (differenza che tuttavia è risultata significativa solo per i pazienti in classe NYHA III).

Infine il recentissimo studio SCD-HeFT (Bardy GH, dati non pubblicati), eseguito in un'ampia popolazione di soggetti con scompenso di origine ischemica e non ischemica, in cui i pazienti sono stati trattati "random" con sola terapia medica convenzionale, con l'aggiunta di amiodarone o ICD, ha dimostrato in un follow-up di 45 mesi una riduzione della mortalità del 23% nei portatori di ICD. Al contrario l'amiodarone non ha dimostrato alcun beneficio rispetto alla terapia medica standard, confermando l'assenza della sua presunta attività salvavita.

In sostanza, la ricerca scientifica sta offrendo la dimostrazione del teorema che se una parte della mortalità nello scompenso è secondaria a morte improvvisa aritmica, un presidio in grado di interrompere le aritmie maligne, come il defibrillatore, incide inevitabilmente sulla mortalità totale.

Il problema che rimane aperto per questa terapia è il rapporto costo/beneficio. A tale riguardo infatti i dati in nostro possesso sono limitati e in linea generale poco confortanti.

L'NNT, acronimo che sta per "number needed to treat to save one life" (ovvero numero di pazienti da trattare per salvare una vita, nel corso di un determinato periodo di osservazione) è stato calcolato negli studi MUSTT, MADIT I, MADIT II, COMPANION, DEFINITE e SCD-HeFT^{3,4,10,44-47}. In questi studi l'NNT (durante un follow-up rispettivamente di 5, 2,4, 3, 1,3, 2,6 e 3,7 anni) è risultato di 3, 4, 11, 14, 29 e 14 rispettivamente. Il che ci dice che se si passa da una selezione restrittiva dei pazienti (MUSTT e MADIT I) a una meno restrittiva (MADIT II, COMPANION, ecc.), i costi tendono a moltiplicarsi.

Il rapporto costo/efficacia è stato calcolato nello studio MADIT II in cui si è visto che il costo per anno di vita salvata supera i 200 000\$ (contro un valore soglia di 50 000\$)⁴⁸.

Il QALY, cioè il costo di 1 anno di vita salvata cor-

retta per la qualità di vita, è stato calcolato per i pazienti con scompenso cardiaco in un modello statistico applicato ai dati della letteratura⁴⁹. Da tale valutazione il QALY è risultato quasi 100 000\$.

Infine sarebbe utile conoscere, come avviene per altre terapie in medicina, l'aumento della sopravvivenza media nel paziente trattato con ICD rispetto a quello trattato con terapia standard. Questo calcolo è stato fatto nello studio AVID⁵⁰, precedentemente discusso a proposito della prevenzione secondaria, nel quale è stato extrapolato che durante un follow-up di 3 anni i pazienti trattati con ICD hanno un aumento medio della sopravvivenza di 2 mesi. Il dato manca per gli studi di prevenzione primaria sopracitati.

La scarsità di dati disponibili si riflette sulle raccomandazioni delle linee guida internazionali. Le linee guida statunitensi ACC/AHA/NASPE³⁰ suggeriscono l'ICD in classe I (con evidenza B) solo per i pazienti MADIT I. Per i pazienti tipo MADIT II esiste un'indicazione in classe IIa, mentre gli studi più recenti (COMPANION, DEFINITE, SCD-HeFT) non sono stati ancora recepiti.

Tutti questi dati, sia pure incompleti, sottolineano la necessità di migliorare il rapporto costo/beneficio di questa terapia. Per raggiungere questo scopo si intravedono due strade, non necessariamente alternative: da un lato cercare di selezionare meglio i soggetti che maggiormente possono beneficiare dell'ICD, dall'altro ridurre i costi degli apparecchi. Nel frattempo, il buon senso suggerisce prudenza e invita a tenere ben presente nel momento decisionale un'ampia serie di fattori. Innanzitutto la valutazione va fatta, per il paziente ischemico, dopo aver preso in esame la necessità di una rivascolarizzazione. In ogni caso la stratificazione deve essere fatta a debita distanza da un episodio ischemico acuto e in una fase di stabilità clinica. Vanno inoltre considerati: l'età, la comorbilità, la qualità di vita, il grado di rischio (valutato in base alla durata del QRS, la presenza di battiti prematuri ventricolari frequenti, TV non sostenuta, inducibilità di TV/FV nella cardiopatia ischemica, ecc.) e soprattutto la presumibile storia naturale della malattia.

Se infatti può essere condiviso l'aforisma di Arthur Moss "The sickest patients benefit the most" (che nella

sostanza significa: i pazienti che più si giovano dell'ICD sono quelli che hanno una maggior disfunzione ventricolare sinistra e quindi una maggiore probabilità di morire improvvisamente⁵¹, non bisogna correre il rischio dell'accanimento terapeutico. Si dovrebbe cioè evitare di applicare un defibrillatore a soggetti fortemente compromessi (non candidabili al trapianto) e destinati nel breve periodo a morire comunque per deficit di pompa. Questo non solo per gli alti costi sociali ma soprattutto per risparmiare, a chi è già sofferente, un intervento presumibilmente inutile.

Riassunto

Lo scompenso cardiaco è gravato da un'elevata mortalità, direttamente proporzionale alla classe funzionale NYHA. Parte di questa mortalità è legata a deficit di pompa e parte a morte improvvisa aritmica. La quota relativa alla morte improvvisa risulta proporzionalmente maggiore in classe NYHA II, con una percentuale tra il 50 e l'80% della mortalità totale. Nelle classi più avanzate la morte improvvisa, pur aumentando in valore assoluto, copre una percentuale minore della mortalità totale (30-50% in classe NYHA III, 5-30% in classe NYHA IV).

Malgrado la morte improvvisa sia quasi sempre provocata da aritmie ventricolari maligne, non esistono farmaci antiaritmici capaci di migliorare la sopravvivenza. Sono tuttavia efficaci tutti quegli interventi terapeutici che influiscano sui fattori che favoriscono le aritmie più che sulle aritmie stesse. Nella cardiopatia ischemica postinfartuale va innanzitutto eseguita la rivascularizzazione coronarica, se necessaria e se possibile. In tutte le forme di scompenso può essere perseguita con vari farmaci: i betabloccanti, gli ACE-inibitori, i sartanici, gli antialdosteronici, le statine e gli acidi grassi omega-3.

Infine, numerosi studi prospettici e randomizzati dimostrano concordemente che il defibrillatore impiantabile è in grado di ridurre la mortalità totale (rispetto ad una terapia medica ottimale). Il problema che rimane aperto per questa terapia è il rapporto costo/beneficio.

Parole chiave: Arresto cardiaco; Defibrillatore impiantabile; Morte improvvisa; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10F-19F.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
6. Meissner MD, Akhtar M, Lehman MH. Nonischemic sudden tachyarrhythmic death in atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1991; 84: 905-12.
7. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-80.
8. Morady F, Scheinman MM, Hess DS, Sung RJ, Shen E, Shapiro W. Electrophysiologic testing in the management of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1983; 51: 85-9.
9. Raviele A, Di Pede F, Delise P, Piccolo E. Value of serial electropharmacological testing in managing patients resuscitated from cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984; 7: 850-60.
10. Moss AJ, Hall WJ, Connors DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
11. Buxton A, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-45.
12. Das SK, Morady F, DiCarlo L Jr, et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 998-1000.
13. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1964-70.
14. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 514-21.
15. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
16. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
17. Raviele A, Bonso A, Gasparini G, et al. Role of ICD for the primary prevention of sudden death in post-myocardial infarction patients. *G Ital Cardiol* 1998; 28 (Suppl 1): 511-6.
18. Ikeda TI, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722-30.
19. Ikeda TI, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 79-82.
20. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.

21. Hohnloser SH, Klöngenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2220-4.
22. Klöngenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651-2.
23. Wilber DJ, Kall JC, Kopp DE. What can we expect from prophylactic implantable defibrillators? *Am J Cardiol* 1997; 80: 20F-27F.
24. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FJ, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-203.
25. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
26. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
27. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
28. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-5.
29. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts A, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101: 1660-4.
30. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145-61.
31. Janse MJ, Malik M, Camm AJ, et al. Identification of post acute myocardial infarction patients with potential benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Eur Heart J* 1998; 19: 85-95.
32. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al, for the ATLAS Study Group. Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89: 42-8.
33. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
34. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-8.
35. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
37. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
38. Leaf A, Kang J, Xiao Y, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646-52.
39. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al, for the Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 362: 7-13.
40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
41. Pitt B. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1998; 98: 1987-9.
42. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
43. McMurray JJ, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone - trial and tribulations. *N Engl J Med* 2004; 351: 526-8.
44. 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.
45. Bristow MR, Saxon LA, Boemer 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.
46. Hammill SC. Primary prevention of sudden death in post-infarction patients: when ICD implantation is really cost-effective. In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 2003*. Milan: Springer-Verlag Italia, 2004: 497-504.
47. Brignole M, Nisam S. Come trattare le aritmie ventricolari: conflitto tra le estensioni delle indicazioni e la disponibilità delle risorse? In: Klugmann S, ed. *Cardiologia 2004*. Viareggio: J Medical Books Edizioni, 2004: 294-9.
48. Reynolds MR, Josephson ME. MADIT II (second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial) debate: risk stratification, costs, and public policy. *Circulation* 2003; 108: 1779-83.
49. 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.
50. Larsen G, Halstrom A, McNulty J, et al, for the AVID Investigators. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the AVID economic analysis substudy. *Circulation* 2002; 105: 2049-57.
51. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-40.