

# Aritmie ventricolari: terapia non farmacologica

Antonio Raviele, Gianni Gasparini, Sakis Themistoclakis, Aldo Bonso, Antonio Rossillo, Andrea Corrado, Franco Giada

U.O. di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre (VE)

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 98S-111S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Raviele

U.O. di Cardiologia  
Ospedale Umberto I  
Via Circonvallazione, 50  
30170 Mestre (VE)  
E-mail: araviele@tin.it

La terapia non farmacologica delle aritmie ventricolari comprende la terapia con defibrillatore impiantabile, l'ablazione transcattetero con radiofrequenza delle tachicardie ventricolari, e la chirurgia elettroguidata delle aritmie. Quest'ultima, oggi, ha un'importanza molto limitata, per cui, in questa rassegna, parleremo solo delle prime due misure terapeutiche.

## Cardiovertitore-defibrillatore impiantabile

Il cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (ICD) è stato introdotto per la prima volta in clinica oltre 20 anni fa da Mirowski et al.<sup>1</sup> per il trattamento dei sopravvissuti ad arresto cardiaco secondario a tachiaritmie ventricolari maligne (tachicardia ventricolare sostenuta e fibrillazione ventricolare). Inizialmente l'apparecchio era abbastanza rudimentale e capace soltanto di defibrillare ad un'energia fissa con un'onda di shock monofasica; il generatore, date le sue notevoli dimensioni, veniva collocato in una tasca addominale e gli elettrodi venivano piazzati sull'epicardio tramite toracotomia. Da allora sono stati fatti numerosi progressi ed oggi il defibrillatore è un piccolo apparecchio capace di molteplici funzioni che viene impiantato, al pari di un pacemaker, sotto cute a livello pettorale e collegato al cuore tramite degli elettrocatteteri introdotti nelle cavità cardiache per via venosa.

**Modelli e modalità di funzionamento.** I modelli di ICD attualmente disponibili hanno la capacità, oltre che di cardiovertire e defibrillare i ventricoli, anche di eseguire una stimolazione antibradicardica e antitachicardica. Quest'ultima permette di interrompere in maniera indolore, tramite l'uso

di sequenze di extrastimoli (raffiche e rampe) le tachicardie ventricolari sostenute che spesso coesistono con la fibrillazione ventricolare e/o la precedono. Gli ICD odierni sono anche provvisti di una memoria per l'immagazzinamento di una serie di dati di tipo diagnostico e relativi al loro funzionamento così come di un sistema di registrazione elettrocardiografica intracavitaria degli eventi aritmici trattati.

Gli ICD constano di un generatore e di uno o più elettrocatteteri. Il generatore è fornito di una serie di circuiti elettronici (microchip) che servono per il funzionamento del device, di una batteria al litio che rappresenta la sorgente energetica e di due condensatori, oltre a un trasformatore, che permettono il rilascio della scarica elettrica o shock. Il contenitore è una scatola di titanio la cui superficie funge da uno degli elettrodi di defibrillazione ("can attivo"). Il peso del generatore varia da 60 a 100 g ed il volume da 30 a 50 ml. L'energia massima di shock immagazzinabile dall'apparecchio è di 25-42 J (quella effettiva è un poco più bassa). La forma d'onda di shock abitualmente usata è la bifasica. Degli elettrocatteteri, quello per la defibrillazione ventricolare è fornito di una o più spirali che servono per la scarica elettrica. Lo shock avviene, nella maggioranza dei casi, tra queste spirali ed il "can attivo" del generatore.

A seconda del numero delle camere cardiache in cui si esegue il rilevamento dei segnali elettrici (sensing), la stimolazione e la cardioversione/defibrillazione e quindi del numero dei catteteri intracavitari utilizzati, si è soliti distinguere gli ICD in monocamerale, bicamerale e tricamerale. Gli ICD monocamerale hanno un cattetero in ventricolo destro e sono capaci di sentire, stimolare e defibrillare solo i ventricoli; gli ICD bicamerale, invece, hanno un cattetero per

l'atrio destro ed un altro per il ventricolo destro e possono sentire, stimolare e, nel caso di alcuni modelli (cosiddetti ICD doppi o atriali e ventricolari), defibrillare gli atri, oltre che i ventricoli; gli ICD tricamerale, infine, hanno un terzo catetere introdotto attraverso il seno coronarico in una delle sue vene collaterali e servono, in aggiunta al resto, per stimolare il ventricolo sinistro.

**Procedura di impianto.** L'impianto di un ICD è oggi giorno tecnicamente semplice e solo un poco più complicato dell'impianto di un pacemaker. È regola generale porre molta attenzione all'asepsi ed attuare, al momento della procedura, una profilassi antibiotica. Nella maggioranza dei centri, l'impianto di ICD viene eseguito in anestesia locale, utilizzando una sedazione intravenosa solo al momento dell'induzione della fibrillazione ventricolare e dello shock. Il generatore viene collocato in una tasca nella regione sottoclaveare sinistra confezionata a livello sottocutaneo o più profondamente nel piano al di sotto del muscolo grande pettorale. Il catetere per il ventricolo destro (per il sensing, la stimolazione e la defibrillazione ventricolare) viene introdotto attraverso la vena cefalica o succlavia e collocato in punta del ventricolo. Quando indicati, un secondo catetere viene introdotto per l'atrio destro ed un terzo catetere per il ventricolo sinistro, quest'ultimo attraverso il sistema del seno coronarico e delle sue affluenti.

Una volta collocati i cateteri, vengono eseguiti i test standard di sensing e stimolazione. Successivamente si induce la fibrillazione ventricolare per verificare la capacità dell'ICD di riconoscere l'aritmia e di defibrillare efficacemente con un adeguato margine di sicurezza. Tutta la procedura di impianto dura in media da 1 ora a 1.5 ore.

**Programmazione e follow-up.** Subito dopo l'impianto di un ICD e prima che il paziente lasci la sala di elettrostimolazione si procede all'attivazione e programmazione temporanea del device. La programmazione definitiva viene fatta, invece, al momento in cui il paziente viene dimesso dall'ospedale. Le quattro funzioni essenziali di un defibrillatore sono rappresentate dal riconoscimento dell'aritmia, dal suo trattamento, dalla stimolazione antibradicardica e dalla memorizzazione degli episodi aritmici.

Il criterio principale utilizzato per il riconoscimento dell'aritmia è la frequenza cardiaca. In genere si programmano diversi livelli di frequenza (cut-off) che permettono di individuare varie zone di riconoscimento cui corrispondono differenti programmi terapeutici (fino a 3). Il taglio di frequenza più basso individua la cosiddetta zona di "tachicardia ventricolare lenta", quello intermedio la zona di "tachicardia ventricolare rapida" e quello più alto la zona di "fibrillazione ventricolare". Per migliorare la specificità diagnostica degli ICD ed evitare che essi intervengano in maniera inappropriata a causa di tachiaritmie sopraventricolari o tachicardia

sinusale, nei device moderni è possibile programmare anche alcuni criteri diagnostici aggiuntivi quali inizio improvviso, frequenza sostenuta, variabilità della frequenza, durata e/o morfologia del QRS. Inoltre è da ricordare che gli ICD bicamerale permettono di differenziare ulteriormente le aritmie atriali da quelle ventricolari per mezzo di algoritmi particolari basati fondamentalmente sul rapporto numerico e temporale tra onde P e QRS.

Circa il trattamento delle aritmie, i disturbi del ritmo che sono individuati nelle zone di "tachicardia ventricolare lenta e rapida" vengono, in genere, trattati programmando dapprima delle sequenze di stimolazione antitachicardica, quindi una cardioversione a bassa energia ed, infine, una defibrillazione ad energie superiori qualora si verifichi un'accelerazione dell'aritmia (circa 10% dei casi)<sup>2</sup> o un insuccesso delle terapie meno aggressive (10-30% dei casi)<sup>2,3</sup>. Le aritmie che sono, invece, individuate nella zona di "fibrillazione ventricolare" vengono trattate programmando l'erogazione di shock in successione (da 4 a 8 a seconda dei vari modelli), abitualmente alla massima energia disponibile (25-42 J).

Per quanto riguarda la stimolazione antibradicardica gli ICD attuali dispongono di tutte le funzioni più sofisticate che si possono trovare in un pacemaker. Oggi giorno si stima nel 30-40% il numero di pazienti portatori di ICD che necessitano di una concomitante stimolazione antibradicardica<sup>4</sup>.

Infine, tutti gli ICD di ultima generazione hanno la possibilità di immagazzinare gli episodi aritmici trattati i quali, poi, possono essere letti per via telemetrica con un programmatore e stampati su carta. Tale funzione permette di fare una diagnosi corretta del tipo di aritmia responsabile dell'intervento dell'ICD e permette di valutare l'appropriatezza del trattamento erogato; essa è, inoltre, fondamentale per poter adeguare, quando necessario nel corso del follow-up, la programmazione della terapia al tipo di aritmia spontanea.

Dopo la dimissione dall'ospedale il paziente viene abitualmente seguito ad intervalli regolari di 3-6 mesi. Ad ogni controllo si interroga l'ICD, si verificano il sensing, la soglia di stimolazione, l'impedenza di stimolazione e, quando disponibile, quella di shock degli elettrocateteri, e si stampano su carta gli episodi aritmici immagazzinati nella memoria del device correlandoli con la clinica del paziente. All'occorrenza si procede ad un'eventuale riprogrammazione sia della diagnostica che della terapia e a variare il trattamento farmacologico del paziente.

**Complicanze del cardiovertitore-defibrillatore impiantabile.** Le complicanze della terapia con ICD possono essere suddivise in complicanze precoci e complicanze tardive. Le complicanze precoci (vale a dire entro 30 giorni dall'impianto) comprendono la mortalità perioperatoria e altre complicanze. La mortalità perioperatoria (intesa come morte per qualsiasi causa), ele-

vata all'epoca dell'impianto toracotomico, risulta oggi particolarmente ridotta dopo che si è introdotto l'impianto transvenoso dell'ICD (0-2.4%)<sup>5,6</sup>. Se ci riferiamo alla mortalità strettamente legata alla procedura di impianto questa è praticamente annullata ai nostri giorni. Altre complicanze precoci<sup>5,7</sup> sono rappresentate dagli eventi tromboembolici (1%), pneumotorace (1%), stenosi della succlavia (0.3%), ematoma di tasca (2.9%), infezione di tasca (1.3%, con necessità di espianto del sistema nello 0.7%), migrazione del device (1%), dislocazione del catetere atriale (2.4%), dislocazione del catetere ventricolare (1-2.9%), stimolazione diaframmatica (0.3%), e malfunzionamento dell'apparecchio (1.7%). Possibile complicanza è, inoltre, la perforazione cardiaca con effusione pericardica o tamponamento cardiaco.

Tra le complicanze tardive (oltre i 30 giorni dall'impianto) quella più frequente in assoluto è data dall'intervento inappropriato dell'ICD, vale a dire l'erogazione di terapia su di un ritmo che non dovrebbe essere trattato, per lo più fibrillazione atriale o tachicardia sinusale. L'incidenza di tale evenienza, che in passato era dell'ordine del 40% se riferita ai pazienti e del 26% se riferita agli episodi<sup>5</sup>, attualmente è ridotta a < 5% dei soggetti qualora vengano programmati correttamente i criteri diagnostici aggiuntivi degli ICD monocamerale<sup>8</sup> o qualora vengano utilizzati gli algoritmi di discriminazione degli ICD bicamerale. È da ricordare che un'altra possibile causa, anche se meno frequente, di shock inappropriati è l'oversensing da segnali o rumore dovuto o a frattura dell'elettroconduttore o a fissurazione della guaina di rivestimento dell'elettrocattetere o a disconnessione del pin dello stesso o, più raramente, a interferenze elettromagnetiche o a vibrazioni esterne. Altre complicanze tardive<sup>5</sup> dell'impianto di ICD sono rappresentate dalla trombosi della vena cava superiore (0.7%), infezione di tasca (0.7%, con espianto del sistema in tutti i casi), e dislocazione dell'elettrocattetere (0.7%). Infine, in meno del 2% dei casi, si verifica, nel corso del follow-up, un'inefficacia della defibrillazione dovuta o a problemi del generatore quali esaurimento precoce ed inaspettato della batteria o malfunzionamento dell'ICD, oppure ad innalzamento della soglia di defibrillazione da parte dei farmaci antiaritmici.

**Trial clinici con valutazione dell'impatto sulla mortalità.** Numerosi lavori retrospettivi e prospettici hanno chiaramente dimostrato che l'impianto di ICD è associato ad una significativa riduzione della mortalità improvvisa (all'1% circa per anno)<sup>5,6,9-18</sup>. Più controverso è, invece, il reale impatto dell'ICD sulla mortalità totale<sup>19,20</sup>. Nel tentativo di chiarire se l'ICD è effettivamente capace, nelle varie situazioni cliniche, di ridurre la mortalità totale, oltre quella improvvisa, negli anni '90 sono stati messi a punto e realizzati una serie di trial clinici. Alcuni di questi trial sono stati ultimati e pubblicati mentre altri sono ancora in corso di attuazione<sup>6,12-18,21</sup>.

Gli studi prospettici e randomizzati sull'ICD, con endpoint primario la morte per qualsiasi causa, si possono suddividere in due gruppi fondamentali: studi di prevenzione secondaria e studi di prevenzione primaria. Gli studi di prevenzione secondaria sono quelli che valutano l'utilità dell'ICD nel prolungare la sopravvivenza in pazienti che hanno già presentato episodi spontanei di tachiaritmie ventricolari maligne; gli studi di prevenzione primaria sono, invece, quelli eseguiti in soggetti che non hanno ancora presentato tali episodi ma che sono considerati, in base a vari parametri clinici e strumentali, ad alto rischio di averne e di morire improvvisamente. Prendiamo in considerazione separatamente prima gli uni e poi gli altri.

*Studi controllati di prevenzione secondaria.* Gli studi prospettici e randomizzati di prevenzione secondaria ultimati e pubblicati sono il Dutch Study, l'AVID, il CASH e il CIDS<sup>6,12-14</sup>. Esiste, inoltre, una metanalisi di questi ultimi tre studi<sup>15</sup>.

- Dutch Study. Il Dutch Study<sup>12</sup> è uno studio olandese di confronto, in pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco, tra una strategia basata sull'impianto di ICD come terapia di prima scelta e una strategia basata, invece, su un trattamento iniziale convenzionale con farmaci antiaritmici. Si tratta di un piccolo studio eseguito su un totale di 60 pazienti, che ha comunque il merito di essere stato il primo a dimostrare la superiorità dell'ICD sui farmaci antiaritmici nel ridurre la mortalità per qualsiasi causa.

- AVID. L'AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)<sup>6</sup> è uno studio multicentrico randomizzato condotto negli Stati Uniti con lo scopo di paragonare, in pazienti con tachiaritmie ventricolari sostenute, l'efficacia dell'ICD nei confronti della migliore terapia antiaritmica farmacologica rappresentata dall'amiodarone somministrato empiricamente o dal sotalolo somministrato sulla base della valutazione con Holter e/o con stimolazione ventricolare programmata. I criteri di inclusione prevedevano una delle seguenti tre condizioni: un arresto cardiaco, una tachicardia ventricolare sostenuta sincope o una tachicardia ventricolare sostenuta mal sopportata emodinamicamente (presincope, insufficienza cardiaca, angina) con una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ . Milledici pazienti sono stati arruolati, 81% dei quali con cardiopatia ischemica; di questi 507 sono stati randomizzati al braccio ICD e 509 al braccio farmaci (nel 96% dei casi amiodarone). Endpoint primario dello studio è stata la mortalità per qualsiasi causa. Lo studio è stato interrotto prematuramente in quanto la mortalità nel gruppo ICD è risultata significativamente minore che nel gruppo farmaci: a 1 anno 10.7 vs 17.7% (-39%); a 2 anni 18.4 vs 25.3% (-27%), e a 3 anni 24.6 vs 35.9% (-31%). Lo studio AVID ha, pertanto, chiaramente dimostrato la maggiore efficacia dell'ICD rispetto ai farmaci antiaritmici.

mici nella prevenzione secondaria della morte improvvisa. In un'analisi successiva dei risultati dello studio eseguita da Domanski et al.<sup>22</sup>, è stato osservato che l'effetto benefico dell'ICD sulla riduzione della mortalità totale è appannaggio esclusivo dei soggetti con importante compromissione della funzione di pompa (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ ). Nei pazienti con funzione di pompa relativamente preservata (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $> 35\%$ ) l'ICD non offre, invece, alcun vantaggio in termini di prolungamento della sopravvivenza rispetto ai farmaci antiaritmici.

- **CIDS e CASH.** Il CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)<sup>13</sup> ed il CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)<sup>14</sup> sono due trial che hanno sostanzialmente riprodotto i risultati dell'AVID in categorie di pazienti simili. Va, comunque, detto che la riduzione della mortalità totale ottenuta con l'ICD in questi due studi, pur mostrando un trend favorevole, non ha raggiunto la significatività statistica. Anche per il CIDS un'analisi secondaria<sup>23</sup> dei risultati ha rivelato che i pazienti che sono a più alto rischio di morte per disfunzione cardiaca (età  $\geq 70$  anni, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , classe funzionale NYHA III) sono quelli che traggono maggiore vantaggio dall'impianto dell'ICD.

- **Metanalisi dei trial con ICD di prevenzione secondaria.** Una metanalisi degli studi AVID, CIDS e CASH è stata pubblicata recentemente<sup>15</sup>. In questi tre studi, 934 pazienti sono stati trattati con ICD e 932 con amiodarone empirico. Durante un follow-up medio di 2.1 anni c'è stata una riduzione altamente significativa della mortalità totale nel gruppo terapia elettrica rispetto al gruppo terapia farmacologica (del 28%,  $p = 0.0006$ ). I pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta, quale aritmia spontanea, hanno beneficiato dell'impianto di ICD nella stessa misura dei pazienti con fibrillazione ventricolare. Il guadagno in sopravvivenza determinato dall'ICD, a conferma di quanto già rilevato dalle analisi secondarie degli studi AVID e CIDS, si è osservato solo nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ .

*Studi controllati di prevenzione primaria.* Gli studi prospettici e randomizzati di prevenzione primaria ultimati e pubblicati sono il MADIT I, il MUSTT, il MADIT II ed il CABG Patch Trial<sup>16-18,21</sup>. Altri studi in corso di attuazione e che a breve saranno ultimati sono lo SCD-HeFT, il DINAMIT e il BEST+ICD Trial<sup>24-26</sup>.

- **MADIT I.** Il MADIT I (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)<sup>16</sup> è uno studio multicentrico che è stato eseguito per verificare l'ipotesi se l'impianto profilattico di ICD in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra ( $\leq 35\%$ ), tachicardie ventricolari non sostenute spontanee ( $\geq 3$  e  $\leq 30$  battiti consecutivi) e arit-

mie ventricolari sostenute inducibili alla stimolazione ventricolare programmata non sopprimibili con procainamide, è in grado di ridurre la mortalità totale nei confronti della terapia medica convenzionale. Centonovantasei pazienti sono stati arruolati, di cui 95 assegnati alla terapia con ICD e 101 alla terapia medica convenzionale. Il trial è stato interrotto prematuramente a causa della dimostrazione di una sopravvivenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con ICD. La mortalità a 1, 2 e 3 anni è stata, infatti, del 3, 13 e 17% tra i pazienti con ICD vs il 23, 32 e 46%, rispettivamente, tra i pazienti in terapia medica convenzionale, con una riduzione netta dei decessi per qualsiasi causa del 54%. In un'analisi secondaria dello studio<sup>27</sup> è stato osservato che, al pari di quanto già visto nei trial di prevenzione secondaria AVID e CIDS, i pazienti che più traggono vantaggio dall'ICD sono quelli con maggiore compromissione della funzione di pompa. I soggetti, infatti, con frazione di eiezione  $\leq 25\%$  impiantati con ICD hanno presentato una riduzione di mortalità proporzionalmente maggiore rispetto ai pazienti con frazione di eiezione tra 25 e 35%. Il MADIT I, nonostante alcune limitazioni (numero basso di pazienti arruolati, tempo di arruolamento estremamente lungo, assenza di dati di mortalità circa i pazienti eleggibili ma non arruolati, percentuale di trattamento con betabloccanti più elevata nei pazienti con ICD, ecc.), è uno studio importante che ha dimostrato, per la prima volta, come l'impiego profilattico dell'ICD può prolungare significativamente la sopravvivenza in popolazioni di pazienti che non hanno ancora avuto episodi spontanei di tachiaritmie ventricolari maligne ma che sono ad alto rischio di presentarli nel follow-up. È stato calcolato che i pazienti con caratteristiche tipo MADIT I rappresentano circa l'1% di tutti i pazienti con cardiopatia ischemica cronica<sup>28</sup>.

- **MUSTT.** Il MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)<sup>17</sup> è uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti che ha preso in considerazione 2202 pazienti con caratteristiche simili a quelli del MADIT I e cioè pazienti coronaropatici con pregresso infarto miocardico, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$  e tachicardia ventricolare non sostenuta (da 3 battiti a 30 s). Tali pazienti sono stati sottoposti a stimolazione ventricolare programmata e quelli in cui erano inducibili aritmie ventricolari sostenute e che hanno dato il consenso allo studio ( $n = 704$ ) sono stati randomizzati a terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofisiologico ( $n = 351$ ) o a nessun trattamento antiaritmico ( $n = 353$ ). I pazienti con aritmie inducibili sono stati prima trattati con farmaci antiaritmici (classe IA/C, acebutololo, amiodarone) e, se le aritmie non erano sopprimibili, hanno ricevuto impianto di ICD. L'ipotesi che si è voluta testare con il MUSTT è stata se il trattamento con terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofisiologico è in grado di ridurre l'incidenza di arresto cardiaco risuscitato e morte improvvisa (end-

point primario). I seguenti risultati sono stati osservati. A 5 anni di follow-up i pazienti assegnati alla terapia guidata dallo studio elettrofisiologico hanno avuto un tasso di arresto cardiaco e morte aritmica del 25% contro il 32% dei pazienti assegnati a nessuna terapia antiaritmica (riduzione del 27%,  $p = 0.04$ ). Sempre a 5 anni, la mortalità totale (endpoint secondario) è stata del 42% nel primo gruppo e del 48% nel secondo gruppo (riduzione del 20%,  $p = 0.06$ ). Nell'ambito dei soggetti assegnati alla terapia guidata dallo studio elettrofisiologico, i pazienti trattati con ICD hanno presentato una prognosi decisamente migliore rispetto ai pazienti trattati con farmaci antiaritmici. Dividendo la casistica generale in due grandi categorie, pazienti trattati con ICD e pazienti non trattati con ICD, i primi hanno mostrato una mortalità aritmica e totale a 5 anni del 9 e 24% contro, rispettivamente, valori del 37 e del 55% nei secondi (riduzione del rischio del 76% per la mortalità aritmica e del 60% per la mortalità totale,  $p < 0.001$ ). Il MUSTT, quindi, ha sostanzialmente replicato i risultati del MADIT I in una popolazione simile di pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale. I ricercatori del MUSTT hanno anche riportato il destino dei 1435 pazienti che sono stati sottoposti a stimolazione ventricolare programmata ma in cui non sono state indotte aritmie ventricolari sostenute<sup>29</sup>. Tali pazienti sono stati inseriti in un registro e seguiti per un follow-up medio di 3.2 anni. I pazienti non inducibili hanno mostrato un rischio significativamente minore di mortalità aritmica e mortalità totale rispetto ai pazienti inducibili e assegnati a nessuna terapia antiaritmica. La mortalità aritmica e totale a 5 anni nei primi è stata del 24 e 44% e nei secondi del 32 e 48%, rispettivamente ( $p < 0.001$  e  $p = 0.005$ ).

- **MADIT II.** Il MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)<sup>18</sup> è uno studio multicentrico, pubblicato recentemente, condotto negli Stati Uniti (71 centri) ed Europa (5 centri) e che ha avuto come obiettivo quello di stabilire se l'ICD paragonato alla terapia farmacologica convenzionale è in grado di ridurre la mortalità per qualsiasi causa in pazienti con pregresso infarto miocardico datante da più di 1 mese e grave compromissione della funzione di pompa (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ ), indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari spontanee o indotte e di altri marker di rischio aritmico. Milleduecentotrentadue pazienti sono stati arruolati, di cui 742 randomizzati al braccio ICD e 490 al braccio controllo (rapporto di randomizzazione 3:2). Lo studio è stato interrotto prematuramente per ragioni etiche. La mortalità totale, infatti, è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con ICD rispetto ai soggetti trattati con terapia farmacologica convenzionale. A 20 mesi di follow-up la mortalità per qualsiasi causa è stata del 14.2% nel braccio ICD e del 19.8% nel gruppo controllo con una riduzione del rischio relativo del 31% e con una  $p = 0.016$ . L'effetto benefico del-

l'ICD si è fatto sentire solo a partire dal nono mese di follow-up, quando le due curve di sopravvivenza relative ai soggetti con ICD ed ai soggetti di controllo, hanno incominciato a divergere. Da rilevare che, a differenza di altri studi (AVID, CIDS e MADIT I), una fetta elevata di pazienti del MADIT II, identica nei due bracci ICD e controllo (70%), sono stati trattati con betabloccanti. Inoltre, una proporzione cospicua degli stessi (tra il 64 e il 72%) hanno anche ricevuto ACE-inibitori e statine. Un dato "imbarazzante" riscontrato nello studio MADIT II è che i pazienti del gruppo ICD hanno presentato un'insufficienza cardiaca *ex novo* o un aggravamento della stessa con necessità di ospedalizzazione durante il follow-up in una percentuale consistentemente maggiore rispetto al gruppo controllo (19.9 contro 14.9%,  $p = 0.09$ )<sup>18</sup>. Gli investigatori del MADIT II spiegano questo risultato, in qualche modo inatteso, attribuendone la causa all'efficacia dell'ICD nel trattamento delle aritmie ventricolari maligne che porta ad aumentare la sopravvivenza dei pazienti impiantati consentendo all'insufficienza cardiaca di manifestarsi nel tempo. È anche possibile, comunque, che il pacing ventricolare asincrono attuabile con l'ICD abbia aggravato in alcuni soggetti la disfunzione ventricolare sinistra creando una desincronizzazione di contrazione tra ventricolo destro e ventricolo sinistro<sup>30</sup>. Lo studio MADIT II segna, indubbiamente, un passo fondamentale nella terapia con ICD. I suoi risultati, infatti, dimostrano che la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra identifica di per sé, nei pazienti postinfartuali, un elevato rischio aritmico e che l'ICD è utile in questi soggetti per prevenire la morte improvvisa e prolungare significativamente la sopravvivenza. Ciò apre nuove prospettive per un impiego molto più ampio dell'ICD a scopo profilattico. Va, comunque, detto che ulteriori analisi dei dati del MADIT II, ed in particolare la valutazione dei risultati degli esami non invasivi (Holter, ecc.) e dello studio elettrofisiologico eseguiti in tutti i soggetti dopo la randomizzazione ma che non hanno influito sulla terapia assegnata, dovranno chiarire se, nell'ambito dei pazienti con caratteristiche MADIT II, è possibile individuare, con uno screening adeguato, una categoria di soggetti a rischio particolarmente elevato. In effetti, il beneficio dell'ICD nei pazienti del MADIT II è risultato inferiore rispetto a quello osservato nei pazienti MADIT I e MUSTT nonostante il più basso valore di frazione di eiezione ventricolare sinistra scelto come cut-off (riduzione della mortalità totale del 31%, contro il 54 e il 60%, rispettivamente)<sup>11-13</sup>. Ciò suggerisce che, tra i soggetti arruolati nel MADIT II, ci siano sia pazienti a rischio aritmico relativamente basso o moderato che pazienti a rischio consistentemente aumentato. L'identificazione di questi ultimi pazienti ed il trattamento con ICD limitato esclusivamente ad essi ridurrebbe, ovviamente, la spesa per l'impianto del device, aumentando al tempo stesso il rapporto costo-efficacia dell'ICD a scopo profilattico<sup>31</sup>.

• CABG Patch Trial. Il CABG (Coronary Artery Bypass Graft) Patch Trial<sup>21</sup> è uno studio multicentrico che ha testato l'ipotesi se l'impianto profilattico di ICD, al momento di un intervento elettivo di bypass aortocoronarico in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$  e potenziali tardivi ventricolari all'ECG signal averaging, è in grado di ridurre la mortalità per qualsiasi causa durante il follow-up. Un totale di 900 pazienti sono stati studiati, di cui 446 assegnati al gruppo ICD e 454 al gruppo controllo. Durante un follow-up medio di 32 mesi ci sono state 101 morti nel gruppo ICD (22.6%) e 95 nel gruppo controllo (21%), senza differenze statisticamente significative. Gli autori dello studio concludono che l'impianto profilattico di ICD nella popolazione studiata non è in grado di prolungare la sopravvivenza. I risultati del CABG Patch Trial sono in chiara contraddizione con quelli del MADIT I, del MUSTT e del MADIT II. I motivi di questa discrepanza non sono facili da capire ma potrebbero risiedere nel fatto che i pazienti arruolati nel CABG Patch Trial avevano un rischio aritmico considerevolmente più basso dei pazienti arruolati negli altri trial. Inoltre, la correzione dell'ischemia mediante rivascolarizzazione miocardica chirurgica, attuata nei pazienti del CABG Patch Trial, è probabilmente capace di offrire un'importante protezione nei confronti della morte improvvisa.

**Qualità di vita nei pazienti con cardiovertitore-defibrillatore impiantabile e licenza di guida.** L'impianto di ICD, accanto a dei benefici, ha anche degli inconvenienti. I vantaggi (oltre, ovviamente, alla riduzione della mortalità improvvisa e globale) sono: 1) la possibilità di interrompere a tempo le aritmie associate a compromissione emodinamica; 2) la possibilità di eliminare o ridurre i farmaci antiaritmici con i loro eventuali effetti collaterali; 3) la riduzione delle ospedalizzazioni per frequenti recidive aritmiche; 4) l'effetto rassicurante per il paziente ed i familiari della consapevolezza dell'efficacia dell'ICD come misura terapeutica contro la morte improvvisa. Gli svantaggi sono, invece, rappresentati da: 1) l'eventualità sia pur rara di complicanze al momento dell'impianto, delle successive sostituzioni e del follow-up; 2) la possibilità di numerose scariche appropriate ed inappropriate dell'ICD a causa di frequenti recidive aritmiche ventricolari e sopraventricolari; 3) la preoccupazione di essere dipendenti dal device e la paura delle scariche; 4) le limitazioni alla guida. L'intergioco di questi vari fattori nel singolo individuo influenza la qualità di vita a volte in modo positivo e a volte in modo negativo<sup>32</sup>.

Il problema, però, più sentito dai portatori di ICD e che è ancora irrisolto, almeno nel nostro paese, è quello della licenza di guida. A questo proposito esistono delle raccomandazioni delle società scientifiche. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>33</sup> considerano fondamentalmente due diverse situazioni, l'impianto di ICD per prevenzione secondaria e quello per

prevenzione primaria. In caso di prevenzione secondaria, la licenza di guida per auto private (patente B) può essere concessa a quei soggetti che per 6 mesi dopo l'impianto non hanno avuto scariche dell'ICD o interventi sintomatici della stimolazione antitachicardica. In caso di erogazione di terapia avvertita dal paziente, il periodo di osservazione si protrae per ulteriori 6 mesi. L'astensione dalla guida diventa permanente in caso di frequenti interventi dell'ICD accompagnati da sintomi invalidanti. In caso, invece, di prevenzione primaria, non esiste alcuna restrizione alla guida dell'auto. I portatori di ICD non possono, comunque, in alcun caso guidare veicoli commerciali (camion, furgoni ed autobus) e sono, quindi, disabilitati in maniera definitiva per patenti di guida C, D o E. La correttezza di queste raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia sembra confermata dai risultati di uno studio recente condotto negli Stati Uniti<sup>34</sup>. In questo studio si è visto che la frequenza degli incidenti automobilistici nei pazienti che hanno ripreso a guidare dopo l'impianto di ICD è più bassa del tasso annuale di incidenti di guida riportato per la popolazione generale americana (7.1%).

**Terapia ibrida.** Nonostante l'ICD si sia dimostrato altamente efficace nell'interrompere le tachiaritmie ventricolari maligne, l'uso di farmaci antiaritmici e di altre misure antiaritmiche non farmacologiche (cosiddetta "terapia ibrida") è frequente dopo l'impianto di ICD. Per esempio, la proporzione di pazienti che vengono trattati con farmaci antiaritmici varia, nella casistica di Marchlinski et al.<sup>31</sup>, dal 38% nei soggetti con arresto cardiaco al 56% nei soggetti con tachicardia ventricolare sostenuta. Inoltre, circa il 5-10% dei pazienti con ICD vengono sottoposti ad ablazione con radiofrequenza a causa di frequenti recidive aritmiche sia ventricolari che sopraventricolari.

I principali motivi per cui i farmaci antiaritmici vengono utilizzati nei pazienti con ICD sono i seguenti: 1) riduzione del numero degli episodi di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare; 2) allungamento del ciclo della tachicardia ventricolare allo scopo di favorirne la conversione per mezzo della stimolazione anti-tachicardica o allo scopo di permetterne l'ablazione con radiofrequenza; 3) prevenzione delle aritmie sopraventricolari spesso associate a quelle ventricolari e/o controllo della loro frequenza. Questi benefici dovrebbero portare nella pratica clinica ad una riduzione dell'incidenza di shock appropriati ed inappropriati, una diminuzione del numero di episodi aritmici sincopali e presincopali, un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, un'estensione della durata della batteria dell'ICD e una riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi del follow-up. Va, comunque, detto che questi risvolti pratici sono ancora dubbi a causa della carenza di studi randomizzati e controllati; in particolare non è chiaro se tutti i farmaci antiaritmici effettivamente riducano il numero di shock del device. In effetti, sembra che solo

il sotalolo e forse l'amiodarone siano utili al riguardo<sup>35,36</sup>.

In realtà, quando i farmaci antiaritmici vengono prescritti ai pazienti con ICD, bisogna sempre prendere in considerazione non solo i potenziali vantaggi ma anche i possibili rischi ed effetti avversi associati al loro uso. Questi possono essere così riassunti: 1) azione negativa sulla funzione ventricolare sinistra; 2) innalzamento della soglia di defibrillazione; 3) aumento della soglia di stimolazione; 4) altre interazioni sfavorevoli. Molti farmaci antiaritmici notoriamente hanno un effetto inotropo negativo e possono precipitare o aggravare un'insufficienza cardiaca o anche rendere una tachicardia ventricolare emodinamicamente meno tollerata. Circa la soglia di defibrillazione, in generale, alle dosi abituali la maggioranza dei farmaci antiaritmici o non hanno alcun effetto o hanno un effetto dubbio su questo parametro<sup>37</sup>. Comunque, i farmaci di classe I, specialmente la flecainide, e l'amiodarone, somministrati cronicamente *per os*, possono portare ad un aumento nella soglia di defibrillazione<sup>38</sup>. Per quanto riguarda la soglia di stimolazione, i farmaci di classe IA ed IC aumentano significativamente la soglia di stimolazione atriale e ventricolare, anche se questo effetto sembra ridotto dai cateteri a rilascio di steroidi<sup>38</sup>. Tra le altre interazioni sfavorevoli tra farmaci antiaritmici e ICD va menzionato il rallentamento della frequenza della tachicardia da parte dei farmaci al di sotto del cut-off di frequenza del device con conseguente mancato riconoscimento della tachicardia ed intervento terapeutico. A causa di queste molteplici possibili interferenze, estrema cautela deve essere posta nell'associare la terapia con farmaci antiaritmici all'uso dell'ICD. In particolare, come regola generale, uno studio elettrofisiologico dovrebbe essere eseguito ogni volta che un farmaco antiaritmico è prescritto ad un paziente con ICD. Ciò, per meglio programmare il device e verificarne l'efficacia terapeutica.

L'ablazione con radiofrequenza è una terapia aggiuntiva che, al pari dei farmaci antiaritmici, si rende non raramente necessaria nei portatori di ICD. Essa è particolarmente utile nei soggetti con tachicardia ventricolare incessante o frequentemente recidivante<sup>39</sup> ed in quelli con tachiaritmie sopraventricolari ricorrenti e responsabili di frequenti shock inappropriati.

**Analisi costo-efficacia.** Non c'è dubbio che l'ICD è una misura terapeutica inizialmente costosa. Il costo del device, infatti, più i cateteri varia, a seconda dei modelli, da 15 000 a 20 000 Euro e più. A questo vanno aggiunti i costi degli esami per la stratificazione del rischio aritmico (Holter, studio elettrofisiologico, ecc.), della procedura di impianto, della degenza, del trattamento di eventuali complicanze, oltre a quelli successivi, nel corso del follow-up, dovuti ai controlli, al monitoraggio da effettuare, alle riospedalizzazioni e alle eventuali sostituzioni del generatore. Data la spesa elevata, i vantaggi dell'impianto dell'ICD vanno sempre

opportunamente soppesati nelle differenti categorie di pazienti e l'ICD va utilizzato solo quando l'analisi costo-efficacia è realmente favorevole.

I lavori eseguiti a tal proposito si possono distinguere in due tipi: lavori relativi all'impiego dell'ICD per la prevenzione secondaria della morte improvvisa e lavori relativi al suo impiego per la prevenzione primaria. Circa la prevenzione secondaria, negli studi iniziali osservazionali condotti in pazienti risuscitati da un arresto cardiaco extraospedaliero, il rapporto costo-efficacia incrementale dell'ICD rispetto ai farmaci varia da 17 000 a 21 800 dollari per anno di vita salvato<sup>40-43</sup>, il che fa catalogare il defibrillatore tra le terapie economiche. Comunque, negli studi più recenti prospettici e randomizzati, eseguiti in popolazioni di pazienti a rischio non uniforme di morte improvvisa, tale rapporto appare meno favorevole. Nello studio AVID, ad esempio, la spesa stimata a 3 anni di follow-up è risultata di 114 917 dollari per anno di vita salvato, decisamente non attraente<sup>44</sup>. Così ancora, nello studio CIDS, la spesa è stata stimata in 138 802 dollari per anno di vita salvato<sup>45</sup>. Se, però, ci si riferisce ai soli pazienti a maggior rischio (pazienti con almeno due dei seguenti tre fattori, età  $\geq 70$  anni, frazione di eiezione  $\leq 35\%$  e classe funzionale NYHA III) il rapporto costo-efficacia si abbassa nel CIDS, a valori accettabili: 43 680 dollari per anno di vita salvato<sup>46</sup>, il che rende l'ICD una misura più facilmente utilizzabile nella pratica clinica.

Passando alla prevenzione primaria, il rapporto costo-efficacia incrementale dell'ICD, relativo allo studio MADIT I, dà risultati che sono decisamente a favore del defibrillatore. Secondo Mushlin et al.<sup>47</sup>, infatti, l'impianto profilattico di ICD per via transvenosa è associato ad un costo di circa 23 000 dollari per anno di vita salvato.

**Indicazioni all'impianto di cardiovertitore-defibrillatore.** Varie società scientifiche nazionali ed internazionali hanno ripetutamente elaborato, nel corso degli anni, linee guida per le indicazioni all'impianto di ICD, basate sulle evidenze scientifiche accumulate fino a quel momento. Le ultime linee guida congiunte dell'American Heart Association/American College of Cardiology e NASPE risalgono al 1998<sup>48</sup> e sono simili alle linee guida recentemente pubblicate su questo argomento dall'European Society of Cardiology<sup>49</sup>. Queste diverse linee guida includono, tutte, tre classi di indicazioni, I II e III. Le indicazioni di classe I si riferiscono a condizioni per le quali c'è evidenza e/o accordo generale che l'impianto di ICD è benefico, utile ed efficace; quelle di classe II a condizioni per le quali c'è evidenza conflittuale e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia dell'impianto di ICD; quelle di classe III alle condizioni per le quali c'è dimostrazione o accordo generale che l'impianto di ICD non è utile o efficace ed, anzi, in alcuni casi potrebbe anche essere dannoso.

In accordo con le raccomandazioni dell'European Society of Cardiology<sup>49</sup>, le seguenti condizioni rappresentano indicazioni di classe I all'impianto di ICD:

- 1) arresto cardiaco da tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare documentate elettrocardiograficamente e non dovute a cause transitorie o reversibili;
- 2) arresto cardiaco da tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare non documentate elettrocardiograficamente ma presunte sulla base di successo della defibrillazione esterna e/o dell'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute allo studio elettrofisiologico;
- 3) tachicardia ventricolare sostenuta associata a severa compromissione emodinamica (sincope, presincope, insufficienza cardiaca, shock o angina);
- 4) tachicardia ventricolare sostenuta non associata a compromissione emodinamica ma con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ ;
- 5) sincope di natura indeterminata con inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta mal tollerata emodinamicamente o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico in soggetti con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$  e nei quali la terapia farmacologica è inefficace, non tollerata o non preferita;
- 6) tachicardia ventricolare non sostenuta in pazienti con pregresso infarto miocardico datante da più di 4 giorni, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$  ed inducibilità di aritmie ventricolari sostenute allo studio elettrofisiologico.

L'European Society of Cardiology<sup>49,50</sup> ha anche elaborato delle raccomandazioni all'impianto di ICD in relazione alla presenza e tipo di cardiopatia sottostante. Tali raccomandazioni si possono così riassumere:

- cardiopatia ischemica. Le indicazioni all'ICD per i pazienti con cardiopatia ischemica sono quelle generali presentate come indicazioni di classe I e basate su dati che derivano da studi prospettici e randomizzati che hanno valutato essenzialmente pazienti con coronaropatia cronica, in particolare con pregresso infarto;
- cardiomiopatia dilatativa. Non esistono studi prospettici e randomizzati che abbiano valutato l'ICD in questi pazienti. Studi osservazionali suggeriscono che l'ICD può essere utile quando paragonato alla terapia farmacologica. L'impianto di ICD è raccomandato in soggetti con arresto cardiaco e in soggetti con tachicardia ventricolare sostenuta. Esso viene anche suggerito in soggetti con sincope di natura indeterminata, indipendentemente dall'inducibilità o meno di aritmie ventricolari sostenute allo studio elettrofisiologico. Vari studi hanno, infatti, documentato un'incidenza elevata di scariche appropriate dell'ICD nei pazienti impiantati<sup>51</sup>;
- cardiomiopatia ipertrofica. Esistono solo studi osservazionali nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Questi sembrano suggerire un ruolo protettivo dell'ICD nei confronti della morte improvvisa<sup>52</sup>. Sulla base di questi studi, l'impianto di ICD sembra indicato, a scopo di prevenzione secondaria, nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco e in quelli con tachicardie ventricolari sostenute e, a scopo di prevenzione primaria,

nei pazienti con due o più fattori di rischio (storia familiare di morte improvvisa in giovane età, sincope, spessore settale  $> 3$  cm, tachicardia ventricolare non sostenuta, ipotensione al test da sforzo)<sup>53</sup>;

- stenosi aortica. L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con aritmie ventricolari sostenute. Nei pazienti con sincope e stenosi aortica severa l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare deve essere preso rapidamente in considerazione<sup>50</sup>;
- prollasso valvolare mitralico. L'impianto di ICD è raccomandato per la prevenzione secondaria nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco. Non ci sono, invece, dati relativi al ruolo dell'ICD nella prevenzione primaria;
- cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra. L'ICD è abitualmente utilizzato, come misura di prima scelta, nei pazienti con arresto cardiaco. Nei soggetti, invece, con tachicardie ventricolari sostenute l'ICD viene impiegato solo dopo fallimento del trattamento con farmaci antiaritmici ed in alternativa all'ablazione transcatetere;
- sindrome da QT lungo. L'ICD è, in genere, una misura che viene presa in considerazione solo in alcuni casi selezionati (pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco), essendo la terapia con betabloccanti la terapia di prima scelta. L'impianto profilattico di ICD può essere raccomandato in pazienti con storia familiare di morte improvvisa in giovane età;
- sindrome di Brugada. L'ICD è sicuramente indicato nei pazienti con documentazione di aritmie ventricolari sostenute ed in quelli sintomatici per sincope. Nei pazienti asintomatici l'indicazione è controversa come è controverso il ruolo dello studio elettrofisiologico nell'identificare i pazienti a rischio<sup>50</sup>;
- fibrillazione ventricolare idiopatica. Tali pazienti sono candidati ideali all'ICD. La loro prognosi è, infatti, eccellente se si instaura un'adeguata protezione contro la morte improvvisa, dato che essi non hanno una cardiopatia strutturale.

#### **Diffusione del cardiovertitore-defibrillatore impiantabile. Situazione attuale e prospettive future.**

Dopo la sua introduzione nella pratica clinica, l'ICD ha avuto una diffusione progressivamente crescente che è diventata di tipo esponenziale negli ultimi anni, grazie ai miglioramenti tecnologici e ai risultati positivi dei trial multicentrici, prospettici e randomizzati di prevenzione secondaria e primaria. Nel 2001 il numero di primi impianti, in Italia, è stato di 3128, con un incremento del 29% rispetto all'anno precedente<sup>54</sup>. Ciò corrisponde ad un tasso di impianti di 55 per milione di abitanti, con un picco di 84 in Lombardia ed un minimo di 8 in Basilicata<sup>54</sup>. Nello stesso periodo il numero totale di impianti in Europa è stato di 18 804 e negli Stati Uniti di 62000, con un tasso di impianti, rispettivamente, di 42 e 205 per milione di abitanti<sup>54</sup>. In Europa, la nazione dove si fanno più impianti è la Germania con un tasso di 90 per milione di abitanti; segue il Belgio con un tas-

so di 65 e, poi, l'Italia con 55, l'Austria con 53, l'Olanda con 47, la Spagna con 40, la Gran Bretagna e la Svezia con 30 ed, infine, la Francia con 18<sup>54</sup>.

Il numero di impianti che si fanno nel nostro paese, pur in crescita, è probabilmente inferiore a quello necessario. Se, infatti, ci riferiamo alle sole indicazioni di classe I delle società scientifiche internazionali, si può stimare in 12 000 il numero di pazienti da impiantare ogni anno in Italia. Questo numero origina dalla seguente valutazione. Circa le indicazioni di prevenzione secondaria, è ipotizzabile un numero di 10 000 casi che ogni anno presentano una tachicardia ventricolare sostenuta o che sono risuscitati da un arresto cardiaco extraospedaliero dovuto a fibrillazione ventricolare. Tali evenienze, infatti, si verificano nel 2.5% circa<sup>55,56</sup> dei 100 000 pazienti<sup>57</sup> (2500 casi) che ogni anno sopravvivono ad un infarto miocardico acuto e nell'1.5% circa<sup>50</sup> dei 500 000 pazienti<sup>57</sup> (7500 casi) che vivono nel nostro paese con una cardiopatia ischemica postinfartuale che, notoriamente, rappresenta la patologia più frequentemente responsabile delle aritmie ventricolari maligne (80% e più dei casi). Dei 10 000 casi con queste aritmie, il 60% circa, e cioè 6000 casi, hanno una frazione di eiezione  $\leq 35\%$ <sup>22</sup> e quindi hanno un'indicazione certa all'impianto di ICD. A questi vanno aggiunti altri 1000 casi circa di pazienti con aritmie ventricolari maligne che hanno altre patologie diverse dalla cardiopatia ischemica (cardiomiopatie, sindromi aritmiche ereditarie, ecc.), il che porta il numero complessivo a 7000 casi. Circa le indicazioni di prevenzione primaria, i pazienti con caratteristiche tipo MADIT I e MUSTT costituiscono verosimilmente l'1% di tutti i pazienti con pregresso infarto<sup>28</sup> (500 000 nel nostro paese)<sup>57</sup>. Ne deriva un numero presumibile di 5000 pazienti che hanno un'indicazione certa ad impianto di ICD per prevenzione primaria. Sommando questo numero ai 7000 pazienti che hanno un'indicazione certa di prevenzione secondaria si arriva al numero totale di 12 000 impianti di ICD necessari ogni anno. Ciò senza tener conto dei pazienti che possono richiedere un impianto di ICD per indicazioni di classe II (indicazioni in cui le prove a favore dell'ICD sono meno forti) e delle nuove indicazioni di classe I che possono scaturire dalla recente pubblicazione dei risultati del MADIT II, come anche da quelli di altri studi attualmente ancora in corso (SCD-HeFT, DINAMIT, BEST+ICD Trial, ecc.). Va, infine, ricordato che la diffusione e l'implementazione crescente sul territorio dei defibrillatori esterni semiautomatici con la possibilità (recentemente stabilita per legge) di un loro utilizzo da parte di personale laico opportunamente istruito porterà ad un migliore trattamento dell'arresto cardiaco extraospedaliero e quindi verosimilmente al salvataggio di un maggior numero di pazienti che poi necessiteranno dell'impianto di un ICD.

Per quanto detto è presumibile che, in un prossimo futuro, il numero di impianti di ICD sia destinato a crescere ulteriormente e in maniera cospicua. Per esempio, se, come è prevedibile, i risultati del MADIT II saranno

tradotti rapidamente in indicazioni di classe I, già dal prossimo anno (2003) ci potrà essere un incremento del numero di impianti di ICD di 25 000 unità. I pazienti, infatti, con una frazione di eiezione  $\leq 35\%$  che nel MADIT II hanno dimostrato di trarre beneficio dall'impianto di ICD rappresentano circa il 5% (dati non pubblicati del registro BEST+ICD Trial) di tutti i pazienti che vivono in Italia con un pregresso infarto (500 000)<sup>57</sup>. Ciò, ovviamente, pone un problema di aumento consistente di spesa che dovrà essere opportunamente affrontato e risolto dai diversi sistemi sanitari nazionali.

### Ablazione transcateretere

Nel valutare la possibilità dell'ablazione transcateretere delle tachicardie ventricolari uno dei primi elementi da considerare è rappresentato dalla presenza o meno di cardiopatia sottostante e del tipo di cardiopatia stessa. Infatti, l'insorgenza di tali aritmie in pazienti senza cardiopatia organica ha un significato prognostico e possibilità terapeutiche completamente diverse rispetto ai pazienti cardiopatici.

**Tachicardia ventricolare idiopatica.** La tachicardia ventricolare, nei pazienti senza cardiopatia organica, è un'aritmia piuttosto rara e in tali occasioni viene definita idiopatica. Essa può insorgere sia nel ventricolo sinistro che nel ventricolo destro.

*Tachicardia ventricolare idiopatica ad origine dal ventricolo sinistro.* Di questo gruppo fa parte la cosiddetta tachicardia ventricolare fascicolare. Tale aritmia insorge prevalentemente dalla parete infero-basale del setto interventricolare sinistro e presenta una morfologia del QRS tipo blocco di branca destro completo o ritardo ventricolare destro con rapporto R/S  $< 1$  nelle derivazioni V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub>. Nella maggior parte dei casi l'asse del QRS presenta una deviazione superiore mentre più raramente è indeterminato o presenta una deviazione inferiore. La durata del QRS è generalmente inferiore a quella delle tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia ischemica o cardiomiopatia dilatativa. La tachicardia ventricolare fascicolare è facilitata dallo sforzo e dall'infusione di catecolamine quali l'isoproterenolo che ne rappresenta uno dei principali metodi di innesco. Essa può essere facilmente interrotta da farmaci calcioantagonisti quali il verapamil e il diltiazem che sono invece inefficaci e controindicati per altre forme di tachicardia ventricolare. L'aritmia ha una prognosi sostanzialmente benigna. Essa sembra dovuta ad un macrorientro che coinvolge il territorio del fascicolo posteriore della branca sinistra anche se non è limitato ad esso<sup>58</sup>.

L'ablazione transcateretere rappresenta una valida alternativa alla terapia profilattica con verapamil o diltiazem. In tali pazienti la percentuale di successo è molto elevata con valori dell'85-94% a seconda delle casisti-

che<sup>58,59</sup> e le complicanze sono piuttosto rare. Esse sono rappresentate prevalentemente da danno della valvola aortica o mitralica durante le manipolazioni del catetere ablatore<sup>60</sup>. La sede di ablazione efficace è generalmente localizzata nel segmento infero-apicale o medio del setto interventricolare sinistro dove si registra un potenziale ad alta frequenza, cosiddetto di Purkinje, che precede il potenziale ventricolare con la massima precocità (almeno 25 ms) permettendo di individuare il punto di uscita dell'aritmia. In tale sede si otterrà l'entrainment occulto della tachicardia (vedi capitolo "tachicardia ventricolare nella cardiopatia ischemica postinfartuale") ed il pacemapping (cioè l'analisi della morfologia del QRS durante pacing dal catetere mappante eseguito in ritmo sinusale ad una frequenza di stimolazione simile a quella della tachicardia) riprodurrà la morfologia della tachicardia stessa in 12 derivazioni elettrocardiografiche su 12<sup>58</sup>. Il "bumping", ossia l'interruzione della tachicardia con la sola pressione meccanica della punta del catetere mappante è anch'esso utile nell'individuare la sede dell'aritmia.

*Tachicardie ventricolari idiopatiche ad origine dal ventricolo destro.* Nei pazienti senza cardiopatia strutturale le tachicardie ventricolari ad origine dal ventricolo destro sono piuttosto comuni rappresentando oltre il 10% di tutte le tachicardie ventricolari. Tali aritmie si presentano in forma non sostenuta nel 60-92% dei casi, con morfologia tipo blocco di branca sinistro o ritardo ventricolare sinistro e deviazione assiale destra in oltre l'80%. Il loro riscontro può essere occasionale o dovuto a sintomi quali cardiopalmo, vertigini o sincope. Il meccanismo d'origine è da attività triggerata. Esse sono, infatti, più facilmente inducibili durante sforzo o con infusione di isoproterenolo e sono più spesso indotte con la stimolazione ventricolare continua che con quella programmata<sup>61</sup>. Dal punto di vista diagnostico vanno differenziate dalle tachicardie ventricolari in pazienti con cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra in fase iniziale. Tale diagnosi differenziale è importante sia ai fini prognostici che per quanto concerne l'efficacia della terapia ablativa. Infatti, mentre le forme idiopatiche hanno una prognosi benigna e sono trattabili con elevato successo con l'ablazione, le tachicardie ventricolari che si osservano nelle forme iniziali di cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra hanno una prognosi peggiore legata alla progressione della cardiopatia con aumentata incidenza di morte improvvisa e minor risposta alla terapia ablativa<sup>61</sup>.

L'ablazione delle tachicardie ventricolari idiopatiche del ventricolo destro sintomatiche è indicata in alternativa alla terapia farmacologica quando quest'ultima è inefficace, associata ad effetti collaterali o non preferita dal paziente. La percentuale di successo in acuto è del 92% con recidive aritmiche nel follow-up relativamente rare (7%)<sup>61</sup>. La tecnica di mappaggio più diffusa utilizza due cateteri ablatori e consiste nel muoverli l'uno rispetto all'altro nella ricerca del target per

l'erogazione. Quest'ultimo è individuato da un potenziale bipolare precoce e da un pacemapping che riproduce la morfologia della tachicardia. In tali aritmie il pacemapping è un marker molto specifico individuando la sede di erogazione efficace con una risoluzione spaziale < 5 mm<sup>62</sup>. Molto sensibile ma poco specifico è invece il potenziale ventricolare unipolare con aspetto QS rilevabile anche nel 70% dei siti di ablazione non efficace<sup>63</sup>. Le complicanze sono rare e rappresentate da perforazione e da tamponamento cardiaco (1%) e dalla comparsa di blocco di branca destro persistente (2%)<sup>61</sup>.

### **Tachicardia ventricolare nella cardiopatia ischemica postinfartuale.**

Le tachicardie ventricolari che insorgono nei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale sono il gruppo più vasto di tali aritmie. Esse sono dovute ad un meccanismo di rientro il cui circuito è localizzato prevalentemente in sede subendocardica e meno frequentemente in sede subepicardica (oltre un terzo dei casi)<sup>64</sup>. Spesso esistono circuiti multipli di rientro, originanti dalla stessa regione o da aree diverse, che possono generare tachicardie ventricolari con più morfologie. Infatti, i pazienti con tachicardia ventricolare con morfologia singola sono meno del 10%. La sede subepicardica del circuito di rientro e l'esistenza di più morfologie della tachicardia ventricolare rappresentano possibili cause di insuccesso dell'ablazione transcateretere. Importante per il successo dell'ablazione di tali tachicardie ventricolari è la tollerabilità emodinamica dell'aritmia stessa. Infatti, il mappaggio della tachicardia ventricolare con le tecniche tradizionali deve essere eseguito in corso di aritmia; la tachicardia ventricolare deve essere inducibile, sostenuta e quindi ben tollerata emodinamicamente. Tuttavia, tachicardie ventricolari con tali caratteristiche rappresentano meno del 10% delle tachicardie ventricolari postinfartuali. Recentemente, nuove tecniche di mappaggio, quali l'"endocardial solution" o il sistema CARTO, permettono di trattare anche le aritmie emodinamicamente mal tollerate. Nel caso dell'"endocardial solution", infatti, non è necessario che l'aritmia sia sostenuta in quanto con un solo battito della tachicardia è possibile individuare la sede della stessa<sup>65</sup>. Utilizzando il sistema di mappaggio elettromagnetico (CARTO) l'ablazione, secondo quanto suggerito da Marchlinski et al.<sup>66</sup>, può essere eseguita in ritmo sinusale praticando delle lesioni lineari nell'area tra la cicatrice infartuale, individuata con la mappa di voltaggio, e l'endocardio normale sulla base del pacemapping.

Il circuito di rientro è caratterizzato dalla presenza, all'interno di zone cicatriziali e fibrotiche, di aree di miocardio vitale a conduzione lenta che costituiscono l'istmo critico per il sostenimento della tachicardia stessa<sup>67</sup>. Tale istmo, e soprattutto il suo punto di uscita, rappresenta il target per l'ablazione e va differenziato da aree del circuito che non sono critiche per il sostenimento dell'aritmia o da aree cosiddette "bystander" (cioè aree, all'interno della cicatrice infartuale, elettri-

camente eccitabili dal fronte d'onda ma che non fanno parte del circuito che sostiene l'aritmia) nelle quali l'ablazione è inefficace<sup>67</sup>. L'analisi della morfologia del QRS della tachicardia nell'ECG di superficie ed il pace-mapping sono utili nell'individuare la regione di uscita della tachicardia, ma non sono sufficientemente specifici e sensibili per guidare da soli l'ablazione. Infatti, anche aree vicine all'uscita del circuito di rientro o aree bystander possono avere un pacemapping sovrapponibile alla tachicardia senza essere sedi di ablazione efficace. Allo stesso modo, non identificano il target per l'ablazione i potenziali frammentati di basso voltaggio ed i potenziali tardivi durante ritmo sinusale, che sono solo marker della regione postinfartuale. Anche la presenza di potenziali diastolici isolati in corso di tachicardia ventricolare, tipici di aree protette a conduzione lenta, non identificano da soli l'istmo critico in quanto possono essere riscontrati anche in aree adiacenti bystander<sup>67</sup>. L'istmo critico può essere individuato con maggiore accuratezza dalla ricerca dell'entrainment occulto che consiste nell'ottenere in corso di tachicardia ventricolare, con un pacing continuo ad un ciclo lievemente inferiore a quello della tachicardia, l'accelerazione della tachicardia stessa senza modificazione della morfologia del QRS all'ECG di superficie. All'interruzione della stimolazione il ciclo postpacing, sul catetere stimolatore, è uguale a quello della tachicardia o presenta una differenza < 30 ms<sup>67</sup>. Secondo Bogen et al.<sup>68</sup> la presenza dell'entrainment occulto nella sede dove si registrano potenziali diastolici in corso di tachicardia aumenta il successo dell'ablazione dal 54 all'89%. Nel caso di aree bystander anche se si ottiene l'entrainment della tachicardia con la stessa morfologia, il ciclo di postpacing sarà di oltre 30 ms più lungo del ciclo della tachicardia suggerendo che siamo al di fuori del circuito in quanto l'impulso per ritornare nella sede di stimolazione richiede un tempo maggiore di quello necessario a percorrere il circuito stesso. Nel caso di "outer loop", cioè di aree del circuito esterne all'istmo critico, si ottiene l'entrainment manifesto cioè la cattura e l'accelerazione della tachicardia ma con una morfologia diversa dovuta alla fusione del fronte d'onda originante dallo stimolo con quello della tachicardia stessa. Anche se con la tecnica dell'entrainment occulto si identifica l'istmo critico, per capire se il catetere mappante è situato all'entrata, nella porzione centrale o all'uscita dello stesso, Stevenson et al.<sup>67</sup> hanno suggerito il calcolo dell'intervallo tra l'artefatto dello stimolo ed il QRS (intervallo ST-QRS). Tali autori hanno osservato un rapporto tra tale intervallo ed il ciclo della tachicardia < 30% quando il catetere mappante è situato nel punto di uscita, tra il 30 ed il 50% quando è nella zona centrale e tra il 50 ed il 70% quando è nella zona di entrata<sup>67</sup>. Anche se l'ablazione può essere ugualmente efficace in ciascuna di tali sedi, l'area da preferire è l'uscita dell'istmo stesso.

Nel trattare pazienti con una sola forma clinica di tachicardia ventricolare, diversi autori hanno focalizzato

l'ablazione solo su tale aritmia e non su altre forme inducibili ma non cliniche. In tali casi l'efficacia in acuto della procedura è stata del 71-76%<sup>69-72</sup>, tuttavia, durante il follow-up oltre il 31% di tali pazienti ha presentato recidive di tachicardia ventricolare talora con morfologia diversa da quella oggetto dell'ablazione<sup>69-71</sup>. Altri autori<sup>64,73</sup> hanno, invece, trattato tutte le tachicardie ventricolari inducibili, cliniche o non cliniche, con un successo acuto del 33%. Nel 22% dei casi l'ablazione non è stata efficace e nel restante 45% si è ottenuto una "modifica" del circuito di rientro dell'aritmia per cui non era più inducibile la tachicardia oggetto dell'ablazione, ma diventavano inducibili altre forme con morfologia diversa. Il 24% dei pazienti presentava recidive di tachicardia ventricolare ad un follow-up di 12-18 mesi. Calkins et al.<sup>74</sup>, utilizzando cateteri ablatori a raffreddamento che permettono di erogare energia in profondità, consentendo l'ablazione di circuiti subepicardici altrimenti non raggiungibili con approccio endocavitario, hanno ottenuto un successo acuto del 75% e, ad un follow-up di 243 giorni, il 54% dei pazienti non ha presentato recidive. L'81% degli altri ha presentato nei 2 mesi dopo l'ablazione una riduzione delle recidive aritmiche > 75% rispetto ai 2 mesi prima della procedura. Tuttavia, a fronte di un buon successo della procedura in tale trial la mortalità periprocedurale è stata del 2.8% mentre con i cateteri tradizionali è stata dell'1%.

Complicanze quali stroke, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, tamponamento cardiaco o blocco atrioventricolare totale, sono state osservate nel 5-8% dei pazienti con tachicardia ventricolare postinfartuale trattati con ablazione transcateretere con radiofrequenza. L'insufficienza cardiaca è stata la principale causa di morte nel follow-up e l'ablazione transcateretere, soprattutto se estesa e caratterizzata da un elevato numero di erogazioni, può contribuire ad essa. La mortalità per insufficienza cardiaca è stata del 10% in un periodo di 12-18 mesi<sup>75</sup>. Nei pazienti trattati con ablazione di tachicardie ventricolari con più morfologie<sup>64,73</sup> è stato osservato un 2.8% di morti improvvise. Considerando che la maggior parte dei pazienti aveva un ICD, tale percentuale sarebbe stata più alta qualora l'ablazione fosse stata l'unica terapia effettuata. Tali dati suggeriscono che nelle tachicardie ventricolari postinfartuali ed in particolare in quelle con più morfologie, l'efficacia dell'ablazione transcateretere è minore rispetto alle altre forme di tachicardia ventricolare. Questa procedura dato che non previene la morte improvvisa, è una terapia da utilizzare, in associazione e non in sostituzione all'ICD, soprattutto per ridurre il numero di interventi del defibrillatore. Essa può rappresentare anche un trattamento salvavita solo nel caso di tachicardie ventricolari incessanti<sup>75</sup>.

**Tachicardia ventricolare nella cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra.** Nella cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra, trattandosi di una pato-

logia evolutiva dovuta alla sostituzione fibroadiposa del tessuto miocardico, l'ablazione transcateretere non rappresenta una terapia efficace in quanto l'evoluzione della cardiopatia facilita la formazione di nuovi circuiti di rientro. Pertanto l'ablazione in tali casi va considerata come terapia palliativa nel trattamento di pazienti con recidive frequenti<sup>75</sup>.

### Tachicardie ventricolari da rientro branca-branca.

Tali aritmie sono poco frequenti rappresentando solo il 5% di tutte le tachicardie ventricolari monomorfe osservate nei laboratori di elettrofisiologia. Tuttavia, è importante riconoscere tali forme in quanto possono essere trattate facilmente con l'ablazione. Esse riconoscono un meccanismo da rientro. Nella loro espressione tipica l'impulso elettrico risale lungo la branca sinistra e dopo aver percorso in senso anterogrado la branca destra, attraversa il setto interventricolare rientrando nuovamente nella branca sinistra. Tale circuito genera una tachicardia ventricolare con morfologia del QRS tipo blocco di branca sinistro o ritardo ventricolare sinistro. Meno frequentemente il circuito può essere percorso in senso inverso e la morfologia del QRS è tipo blocco di branca destro o ritardo ventricolare destro. Le tachicardie ventricolari da rientro branca-branca insorgono in pazienti che presentano una conduzione rallentata attraverso il sistema His-Purkinje e sono solitamente associate a severa disfunzione ventricolare sinistra riscontrandosi spesso in pazienti con cardiomiopatia dilatativa. L'ECG in ritmo sinusale mostra generalmente un blocco di branca sinistro incompleto. Tali aritmie sono spesso rapide e frequentemente associate a sincope o arresto cardiaco. L'ablazione di tali aritmie è relativamente semplice con una percentuale di successo pressoché del 100%. Il target dell'ablazione è rappresentato dalla branca destra. La complicanza principale è il blocco atrioventricolare che può insorgere nel 15-30% dei casi richiedendo l'impianto di un pacemaker<sup>75</sup>.

### Bibliografia

- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-4.
- Hammill SS, Packer DL, Stanton MS, Fetter J. Termination and acceleration of ventricular tachycardia with autodecremental pacing, burst pacing and cardioversion in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Multicenter PCD Investigator Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 3-10.
- Wietholt D, Block M, Isbruch F, et al. Clinical experience with antitachycardia pacing and improved detection algorithms in a new implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 885-94.
- Best PJ, Hayes DL, Stanton MS. The potential usage of dual chamber pacing in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 79-85.
- Raviele A, Gasparini G, for the Italian Endotak Investigator Group. Italian multicenter clinical experience with endocardial defibrillation: acute and long-term results in 307 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 599-608.
- 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.
- Glikson M, Friedman PA. The implantable cardioverter defibrillator. *Lancet* 2001; 357: 1107-17.
- Schaumann A. Managing atrial tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 1999; 83 (5B): 214D-217D.
- Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1353-61.
- Saksena S, for the PCD Investigator Group. Clinical outcome of patients with malignant ventricular tachyarrhythmias and a multiprogrammable implantable cardioverter-defibrillator implanted with or without thoracotomy: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1521-30.
- Zipes DP, Roberts D, for the Pacemaker Cardioverter-Defibrillator Investigators. Results of the international study of the implantable pacemaker cardioverter-defibrillator. A comparison of epicardial and endocardial lead systems. *Circulation* 1995; 92: 59-65.
- Wever EFD, Hauer RNW, van Capelle FJL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-203.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
- 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.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, on behalf of the Investigators of the AVID, CASH, and CIDS Studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowski 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.
- Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, 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.
- Connolly SJ, Yusuf S. Evaluation of the implantable cardioverter defibrillator in survivors of cardiac arrest: the need for randomized trials. *Am J Cardiol* 1992; 69: 959-62.
- Kim SG. Implantable defibrillator therapy: does it really prolong life? How can we prove it? *Am J Cardiol* 1993; 71: 1213-8.
- Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted car-

- diac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
22. Domanski MJ, Saksena 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.
  23. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, 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.
  24. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999; 83: 91D-97D.
  25. Hohnloser SH, Connolly SJ, Kuck KH, et al. The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Am Heart J* 2000; 140: 735-9.
  26. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, et al. Which strategy is "best" after myocardial infarction? The beta-blocker strategy plus implantable cardioverter defibrillator trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* 1999; 83: 104D-111D.
  27. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-40.
  28. Friedman PL, Stevenson WG. Unsustained ventricular tachycardia - To treat or not to treat? *N Engl J Med* 1996; 335: 1984-5.
  29. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-45.
  30. Bigger JT. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346: 931-3.
  31. Marchlinski F, Hsia H, Russo A, et al. Antiarrhythmic drugs during implantable cardioverter defibrillator follow-up: drug selection and potential adverse interactions. In: Santini M, ed. *Progress in clinical pacing 2000*. Rome: CEPI, 2000: 177-82.
  32. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial. Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589-94.
  33. Jung W, Anderson M, Camm AJ, et al. Recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. Study group on "ICD and Driving" of the Working Groups on Cardiac Pacing and Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 1210-9.
  34. Akiyama T, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C, for the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med* 2001; 345: 391-7.
  35. Dolack GL, for the CASCADE Investigators. Clinical predictors of implantable cardioverter-defibrillator shocks. Results of the CASCADE Trial. *Am J Cardiol* 1994; 73: 237-41.
  36. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
  37. Greene HL. Interactions between pharmacologic and non-pharmacologic antiarrhythmic therapy. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Suppl 4A): 61-6.
  38. Santini M, Pandozi C, Ricci R. Combining antiarrhythmic drugs and implantable devices therapy: benefits and outcome. *J Interv Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 4: 65-8.
  39. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. A prospective evaluation of catheter ablation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 1997; 96: 1525-31.
  40. Kuppermann M, Luce BR, McGovern B, Podrid PJ, Bigger T, Ruskin JN. An analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator. *Circulation* 1990; 81: 91-100.
  41. Larsen GC, Manolis AS, Sonnenberg FA, Beshansky JR, Estes NAM, Pauker SG. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: effect of improved battery life and comparison with amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1323-34.
  42. Kupersmith J, Hogan A, Guerrero P, et al. Evaluating and improving the cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J* 1995; 130: 507-15.
  43. Saksena S, Poczcobutt-Johanos M, Castle LW, et al. Long-term multicenter experience with a second-generation implantable pacemaker-defibrillator in patients with malignant ventricular tachyarrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 490-9.
  44. Larsen GC, McAnulty JH, Hallstrom A, et al. Hospitalization charges in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial: the AVID economic analysis study. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl 8): I-77.
  45. O'Brien BJ, Connolly SJ, Goeree R, et al, for the CIDS Investigators. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. Results from the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2001; 103: 1416-21.
  46. Sheldon R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al, for the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) Investigators. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. The Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2001; 104: 1622-6.
  47. Mushlin A, Hall WJ, Zwanziger J, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. *Circulation* 1998; 97: 2129-35.
  48. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: executive summary - a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998; 97: 1325-35.
  49. Hauer RNW, Aliot E, Block M, et al. Indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy. Study Group on Guidelines on ICDs of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1074-81.
  50. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
  51. Raviele A. Unexplained syncope with inducible sustained ventricular arrhythmias: to implant or not to implant an ICD? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 2001*. Milano: Springer-Verlag Italia, 2001: 61-6.
  52. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
  53. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.

54. Dati di marketing 2001. Milano: Guidant Corporation, 2001.
55. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 337-44.
56. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al, on behalf of GISSI-2 Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
57. Feruglio GA, Vanuzzo D. La cardiopatia ischemica in Italia: le dimensioni del problema. *G Ital Cardiol* 1989; 19: 754-62.
58. Wu D, Wen MS, Yeh SJ. Ablation of idiopathic left ventricular tachycardia. In: Huang SKS, Wilber DS, eds. Radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications. Armonk, NY: Futura Publishing, 2000: 601-19.
59. Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, et al. Predictors for successful ablation of right- and left-side idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 309-14.
60. Coggin DL, Lee RJ, Sweeney J, et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1333-41.
61. Wilber DJ. Ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. In: Huang SKS, Wilber DS, eds. Radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications. Armonk, NY: Futura Publishing, 2000: 621-51.
62. Kadish AH, Childs K, Schmaltz S, et al. Differences in QRS configuration during unipolar pacing from adjacent sites: implications for the spatial resolution of pacemapping. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 143-51.
63. Man KC, Daoud EG, Knight BP, et al. Accuracy of the unipolar electrogram for identification of the site of origin of ventricular activation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 774-9.
64. Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Parvi B. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 308-14.
65. Strickberger SA, Knight BP, Michaud GF, et al. Mapping and ablation of ventricular tachycardia guided by virtual electrograms using a noncontact, computerized mapping system. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1905-14.
66. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesion for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 1288-96.
67. Stevenson WG, Kocovic D, Friedman PL. Ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction: techniques for localizing target sites. In: Huang SKS, Wilber DS, eds. Radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications. Armonk, NY: Futura Publishing, 2000: 669-703.
68. Bogen F, Bahu M, Knight BP, et al. Comparison of effective and ineffective target sites that demonstrate concealed entrainment in patients with coronary artery disease undergoing radiofrequency ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95: 183-90.
69. Morady F, Harvey M, Kalbfleish SJ, El-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 363-72.
70. Gonska DB, Cao K, Schaumann A, Dorszewski A, von zur Muhlen F, Kreuzer H. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1506-14.
71. Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton TG, et al. Treatment of ventricular tachycardia by transcatheter radiofrequency ablation in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 89: 1094-102.
72. Della Bella P, De Ponti R, Salerno-Uriarte J, et al. Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for hemodynamically tolerated post-infarction ventricular tachycardia. Long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J* 2002; 23: 414-24.
73. Rothman SA, Hsia HH, Cossu SF, et al. Radiofrequency catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: long-term success and the significance of inducible non-clinical arrhythmias. *Circulation* 1997; 96: 3499-508.
74. Calkins H, Epstein A, Packer D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1905-14.
75. Stevenson WG. Radiofrequency ablation of ventricular tachycardia. *Heart* 2000; 84: 553-9.