

# **FRAZIONE D'EIEZIONE INFERIORE A 30%. È UN'INDICAZIONE CATEGORICA AL DEFIBRILLATORE NELLA CARDIOMIOPATIA ISCHEMICA?**

*G. Sinagra, A. Aleksova, M. Zecchin, S. Pyxaras, S. Rakar, A. Perkan,  
I. Tavcar, F. Longaro, L.S. Di Lenarda, A. Di Lenarda*

**Struttura Complessa Cardiologia,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste.**

## **Definizione e dimensioni del problema**

La valutazione dell'incidenza di morte improvvisa (MI) è complessa ed inevitabilmente imprecisa, soprattutto a causa delle difficoltà inerenti la definizione dell'evento e la comprensione dei meccanismi che l'hanno determinato. Si stima che l'incidenza di MI negli Stati Uniti sia pari a 0.1 – 0.2% all'anno nella popolazione adulta <sup>1,2</sup>. Poiché la percentuale dei pazienti che sopravvivono a MI extraospedaliera è bassa <sup>3</sup>, è comprensibile come gli sforzi della comunità scientifica si siano concentrati particolarmente sull'identificazione della popolazione a rischio, allo scopo di prevenire tale evento. La morte cardiaca improvvisa può essere definita come morte naturale, inaspettata, da cause cardiache sopraggiunte entro un breve lasso di tempo <sup>4</sup>. Questo fenomeno può coinvolgere anche persone apparentemente sane o pazienti in condizioni cliniche non così severe da rendere "atteso" un evento letale immediato. Di fatto, molti pazienti muoiono improvvisamente, ma non inaspettatamente: per essi la MI rappresenta l'evento conclusivo di un progressivo deterioramento clinico <sup>5</sup> legato usualmente a deficit di pompa progressivo, refrattario, terminale.

## **Meccanismi sottostanti la MI**

La MI dovuta ad aritmie rimane una causa importante di mortalità, dopo un infarto miocardico <sup>6</sup>. Il tipo di aritmia che si osserva, dipende dalla relazione temporale tra questa e l'evento infartuale: nella fase acuta, le conseguenze metaboliche della severa ischemia possono originare una fibrillazione ventricolare. Tale evenienza si verifica anche a carico di ventricoli la cui funzione sistolica immediatamente precedente l'evento era normale, e potrebbe spiegare circa metà delle morti improvvise peri-infartuali <sup>7</sup>.

La formazione della cicatrice dopo l'infarto miocardico può invece costituire il substrato anatomico per aritmie da rientro intramiocardico, in genere tachicardie ventricolari monomorfe, che possono comparire anche mesi o anni dopo l'infarto. Tali aritmie possono verificarsi anche in assenza di ischemia miocardica attiva, e possono degenerare in fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Infine, molti pazienti dopo l'infarto possono sviluppare un graduale ed esteso rimodellamento ventricolare che può innescare la sindrome dello scompenso cardiaco. Tale sindrome comporta caratteristiche alterazioni neuro-ormonali, e può costituire il substrato per l'insorgenza di tachicardie ventricolari (usualmente polimorfe) con meccanismo diverso dalle precedenti.

Riassumendo, i meccanismi sottostanti le aritmie ventricolari che complicano un infarto miocardico sono diversi a seconda della loro relazione temporale con l'evento, anche per l'influenza di altri fattori, come la presenza e severità della disfunzione sistolica ventricolare sinistra <sup>6</sup>.

### **Identificazione dei pazienti a rischio**

Per la prevenzione ed il trattamento della MI esistono certamente terapie efficaci: il problema più importante è l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di tale evento, per ottimizzare il rapporto costo/beneficio di trattamenti che, come nel caso del defibrillatore impiantabile, interrompono aritmie letali solo in una minoranza dei pazienti cui vengono applicati. Nell'identificare i pazienti a rischio di MI, trial recenti hanno focalizzato l'attenzione sulla FE ventricolare sinistra, a causa della sua dimostrata associazione con il rischio di morte in pazienti con IMA recente <sup>8-11</sup>.

#### ***1) Ruolo della finestra temporale dall'evento infartuale***

Solomon et al <sup>12</sup> hanno dimostrato un maggior rischio aritmico nel periodo postinfartuale precoce (incidenza dell'evento 1.4% durante il primo mese), con un forte calo nei sei mesi successivi. Dopo il primo anno, l'andamento della mortalità totale ed improvvisa diventa costante, con un'incidenza molto più bassa. I risultati di questo studio suggeriscono che una strategia tesa alla protezione con ICD di una maggior quota di pazienti ad alto rischio, potrebbe costituire il metodo più efficiente per ridurre il rischio di MI postinfartuale. Tale problematica è stata affrontata nel trial DINAMIT <sup>13</sup>, in cui 674 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 0.35$ ) e alterata funzione autonoma (espressa come ridotta variabilità della frequenza cardiaca o una frequenza cardiaca media elevata) venivano randomizzati a ricevere ICD o terapia farmacologica ottimizzata da 6 a 40 giorni dopo un infarto miocardico. Dopo un follow-up di circa 30 mesi, non è stata riscontrata una significativa differenza in termini di mortalità globale tra i due gruppi. La riduzione del tasso di incidenza di morte aritmica registrata in questo studio era simile a quella osservata in altri studi sull'impiego dell'ICD; tuttavia è stato registrato un incremento statisticamente significativo di morte non aritmica nel gruppo di pazienti trattati con ICD. La maggior parte di questa mortalità (78%) era stata comunque di natura cardiovascolare. Anche il MADIT II era mirato a valutare il beneficio dell'ICD nei pazienti con stato postinfartuale e disfunzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 0.30$ ), ma l'intervallo tra ultimo infarto miocardico e l'im-

pianto dell'ICD era > di 6 mesi in circa il 90% dei pazienti <sup>14</sup> ed in media di 6,5 anni; una sottoanalisi di questo studio ha tuttavia confermato che il beneficio dell'ICD era limitato al sottogruppo con infarto miocardico non recente (>18 mesi), mentre negli altri la sopravvivenza era simile nei trattati e nei non trattati <sup>15</sup>.

Un altro aspetto collegato al precedente riguarda l'intervallo necessario per attendere un beneficio dall'impianto di un ICD: Moss et al <sup>16</sup>, nell'ambito di sottoanalisi dello studio MADIT-II, hanno dimostrato che una diminuzione del rischio di MI dovuta all'ICD diveniva evidente un anno dopo l'arruolamento, mentre nel corso del primo anno è stato osservato un eccesso di mortalità da causa non aritmica nel gruppo trattato con ICD. Nello studio SCDHeFT <sup>17</sup>, che ha arruolato pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-III), FE  $\leq$  0.35 e cardiopatia ischemica nel 52% dei casi, il beneficio dell'ICD in termini di mortalità era evidente dopo almeno 18 mesi dall'impianto; al contrario, nello studio COMPANION, un beneficio in termini di sopravvivenza era evidente già nelle prime settimane dopo l'impianto. In questo studio, tuttavia, l'ICD veniva associato alla terapia di risincronizzazione e la durata media dello scompenso cardiaco era di circa 3 anni e mezzo prima dell'arruolamento.

Si può quindi concludere che allo stato attuale l'impianto dell'ICD non è indicato nei pazienti con infarto recente (< 40 gg) ed in ogni caso le evidenze a supporto dell'impianto di ICD in prevenzione primaria sono maggiori nei pazienti trattati almeno 6-18 mesi dopo l'evento ischemico.

## ***II) Il ruolo della rivascolarizzazione***

È noto come l'ischemia miocardica sia un importante causa di sviluppo di tachiaritmie ventricolari <sup>18</sup>. Di conseguenza, la ricanalizzazione del vaso responsabile dell'ischemia e la prevenzione di recidive di ischemia dovrebbero ridurre significativamente tale rischio <sup>19</sup>.

Goldenberg et al <sup>20</sup> hanno studiato gli effetti del tempo intercorso prima della rivascolarizzazione coronarica sul beneficio dell'ICD impiantato in prevenzione primaria nello scenario dello studio MADIT-II. I pazienti arruolati più di sei mesi dopo la rivascolarizzazione godevano di un significativo aumento di sopravvivenza, beneficio che non era presente nei pazienti sottoposti ad impianto entro sei mesi dalla rivascolarizzazione. Appare del tutto condivisibile l'interpretazione degli stessi Autori che hanno attribuito la riduzione del rischio alla rivascolarizzazione, con conseguente riduzione degli eventi aritmici mediati da ischemia.

Nel trial CABG-Patch non è stato dimostrato un aumento di sopravvivenza con impianto di ICD al momento dell'intervento di bypass in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, disfunzione ventricolare sinistra (FE  $\leq$  0.35) ed alterazioni all'ECG ad alta risoluzione <sup>21</sup>. Da notare che l'hazard ratio per il beneficio dell'ICD nel CABG-Patch trial (1.07; p = 0.64) era molto simile a quello ottenuto dall'ICD nei primi sei mesi dopo la rivascolarizzazione nello studio MADIT-II (1.19; p = 0.76). Anche Veenhuyzen et al <sup>22</sup> hanno dimostrato che il bypass è associato a una riduzione di rischio di morte del 25% (24.3-18.4%) e di MI del 46% (7.5-4.1%) indipendentemente dalla FE, dalla severità dei sintomi di scompenso cardiaco, dall'età e da altre variabili cliniche.

In conclusione, i risultati di questi studi confermano l'importanza della rivascolarizzazione coronarica nella prevenzione della MI e suggeriscono di at-

tendere prima di proporre l'impianto dell'ICD nei pazienti rivascolarizzati. Tale trattamento potrebbe venir ragionevolmente differito almeno sei mesi dopo la rivascolarizzazione, subordinandolo ad una rivalutazione della funzione ventricolare sinistra ad una distanza utile ad identificare i pazienti che hanno recuperato miocardio stordito o ibernato, e che per questo motivo potrebbero non aderire più ai criteri per l'impianto profilattico dell'ICD <sup>23,24</sup>.

### **III) Classe funzionale NYHA ed ICD**

I pazienti in classe NYHA IV tipicamente hanno limitata riserva coronarica ed elevata mortalità. Lindenfeld et al <sup>25</sup> hanno dimostrato che nell'ambito della popolazione dello studio COMPANION, la mortalità annuale nei pazienti in classe NYHA IV, nonostante terapia ottimizzata, era del 44%. Nei pazienti con scompenso cardiaco terminale, il rischio di MI compete con quello di morte per scompenso cardiaco e qualsiasi intervento che riduce una di queste due modalità di decesso probabilmente aumenta l'altra <sup>26</sup>. Allo stato attuale non è indiscutibilmente chiaro se i pazienti in quarta classe funzionale beneficino dell'impianto di ICD, considerato che tale condizione costituiva criterio di esclusione da tutti i maggiori trial sulla prevenzione primaria di MI con ICD <sup>14,27-29</sup>. La stessa procedura di impianto, in pazienti molto fragili, potrebbe condizionare una instabilizzazione dello scompenso che alimenta una quota di rischio a breve termine, prima che il beneficio derivante dalla protezione antiaritmica si renda evidente. D'altra parte, alcuni studi hanno suggerito che anche i pazienti in classe funzionale IV potrebbero beneficiare dell'ICD in prevenzione primaria, verosimilmente in base ad un intervento più frequente ed appropriato del defibrillatore <sup>30</sup>. Questo aspetto è stato confermato anche dall'analisi dello studio COMPANION <sup>25</sup>, in cui anche considerando solo i pazienti in quarta classe NYHA, il tasso di MI risultava significativamente inferiore nel braccio CRT-D, rispetto al braccio con risincronizzazione senza back-up di defibrillazione o rispetto al braccio con terapia farmacologica ottimizzata. È tuttavia da sottolineare come i pazienti in classe NYHA IV del COMPANION fossero soggetti stabilizzati in terapia farmacologica, senza recente ospedalizzazione per instabilizzazione dello scompenso o terapia in atto con inotropi ev.

Pertanto, i pazienti selezionati in IV classe funzionale stabile, seguiti a livello ambulatoriale senza bisogno di infusione di inotropi ev, con ragionevole attesa di vita (>1 anno) e in grado di superare le possibili complicanze legate alla procedura di impianto, possono esser considerati adatti per impianto di ICD. Tale considerazione non può essere estesa a pazienti ricoverati, o che richiedano supporto inotropo, meccanico o farmacologico <sup>31</sup>. In questi pazienti con bassa aspettativa di vita, la protezione con ICD potrebbe solo convertire la modalità di decesso, senza prolungare l'aspettativa di vita. In questo senso, il prolungamento della sopravvivenza ad ogni costo potrebbe non rappresentare necessariamente un obiettivo qualificante per una buona medicina che sappia bilanciare in fasi diverse della malattia e della vita del soggetto, l'impatto dei trattamenti sulla quantità vs qualità della vita <sup>32-34</sup>. Una considerazione speciale va invece fatta per i pazienti con scompenso cardiaco, inseriti in lista per trapianto cardiaco. Il 70% di questi pazienti muore improvvisamente <sup>35</sup>. Sandner e coll <sup>36</sup> hanno dimostrato l'utilità del defibrillatore nel prolungare la sopravvivenza anche in questi pazienti, come bridge al trapianto.

Appare comunque opportuno ricordare che nello studio SCDHeFT <sup>17</sup> il

beneficio dell'ICD era limitato ai pazienti meno sintomatici (classe NYHA II) già in terapia ottimizzata, mentre non vi era differenza statisticamente significativa tra i pazienti in III classe funzionale trattati e non trattati con ICD vs placebo (HR 1.16; CI 97.5% 0.84-1.61); nel MADIT II <sup>16</sup>, in cui i pazienti in classe funzionale avanzata erano una minoranza, il beneficio dell'ICD raggiungeva la significativa statistica solo nel sottogruppo di pazienti in classe NYHA I. Pertanto, pur senza dover negare l'indicazione ai pazienti più sintomatici, è verosimile, e intuibile, come l'ICD possa essere utile soprattutto ai pazienti in classe funzionale meno avanzata, in cui la morte improvvisa, minaccia di essere un evento inatteso e si profila realmente come la prima causa di decesso.

Qualunque sia la classe NYHA, appare fondamentale sottolineare come i trial siano stati condotti su popolazioni di pazienti con disfunzione ventricolare già in terapia ottimizzata, che includeva in oltre il 70% il trattamento con ACE inibitore e beta-bloccante ed in una quota consistente gli anti-aldosteronici.

#### ***IV) Anziani ed ICD***

I pazienti anziani sono tipicamente poco rappresentati nei trial clinici. Esistono dati limitati sull'efficacia dell'ICD anche in questa tipologia di pazienti, considerato che i criteri per la protezione dei pazienti in prevenzione primaria sono stati validati in pazienti più giovani. Sulla base del progressivo e costante aumento della vita media nei paesi ad alto tenore di vita, questo è un argomento di crescente interesse. Huang et al <sup>37</sup> hanno valutato il potenziale beneficio dell'ICD in termini di mortalità e qualità di vita nel sottogruppo di pazienti anziani arruolati nel trial MADIT-II. I dati indicano che la MI da aritmie ventricolari rappresenta un problema comune anche negli anziani, e che anch'essi beneficiano dell'ICD con una riduzione del rischio di mortalità totale (44% nei pazienti  $\geq 75$  anni, dato simile al 37% osservato nei  $< 75$  anni). Da rilevare che non c'è stato un peggioramento della qualità di vita nei pazienti del braccio con ICD rispetto ai pazienti in terapia farmacologica, né significativa differenza nel tasso annuale di ricoveri per scompenso cardiaco durante i due anni di follow-up (39% sia per il braccio ICD che per il braccio terapia convenzionale). Un limite di questi dati potrebbe essere la breve durata del follow-up (mediamente 17 mesi) ed il numero limitato di pazienti valutati (n=204). Inoltre, anche in questo sottogruppo, il beneficio era evidente solo dopo almeno 1 anno dall'arruolamento, sottolineando la necessità di un'accurata valutazione dell'aspettativa di vita in soggetti ultrasettantacinquenni. Altri studi su un minor numero di pazienti anziani e con cardiopatia ischemica, hanno dimostrato risultati simili <sup>38,39</sup>. Un recente studio ha segnalato come negli Stati Uniti l'età avanzata sia un fattore di rischio indipendente per il mancato impianto di ICD dopo un arresto cardiaco <sup>40</sup>. Non è infine da sottovalutare il rischio di complicanze legate all'impianto di ICD, certamente maggiori nei pazienti ultraottuagenari <sup>41</sup>. Rimane quindi da esplorare l'efficacia a lungo termine dell'ICD nei pazienti anziani, ma va considerato che al momento non esiste un trattamento altrettanto efficace nella prevenzione della MI. Di conseguenza, l'età di per sé non dovrebbe costituire un fattore decisivo per escludere l'impianto dell'ICD, a condizione che l'aspettativa di vita e la qualità della stessa siano accettabili ed attentamente valutate. D'altro canto i pazienti con comorbilità maggiori non sono stati arruolati in trial sull'ICD; pertanto i

risultati non appaiono affatto estrapolabili a questa tipologia di pazienti, per i quali la decisione finale risiede in un ragionevole compromesso fra rigore e buon senso clinico, compromesso che ancora una volta sappia mediare severità della cardiopatia, stato clinico del paziente, bilancio sulle comorbilità e stima dell'attesa di vita e sappia avere attenzione ad aspetti di sostenibilità.

### V) *Il ruolo delle comorbilità*

#### A) *Diabete mellito*

I pazienti con diabete mellito hanno una prevalenza significativamente maggiore di fibrillazione ventricolare e sono ad elevato rischio di MI <sup>42</sup>. Nello studio MADIT-II i pazienti diabetici che hanno avuto un infarto miocardico, avevano una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici. Wittenberg et al <sup>43</sup> hanno studiato il sottogruppo dei pazienti diabetici nello studio MADIT-II per verificare l'efficacia dell'ICD sulla sopravvivenza. Dei 1.232 pazienti arruolati nello studio, 489 erano diabetici, ed avevano una classe NYHA più avanzata ed un rischio relativo di morte del 24% superiore ai non diabetici. D'altro canto, il rischio relativo di morte nei pazienti trattati con ICD rispetto alla terapia convenzionale, era simile nei pazienti diabetici (HR 0.61; intervallo di confidenza [CI] del 95%: 0.38-0.98) e nei non diabetici (HR 0.71; CI 95%: 0.49-1.05), senza evidenza di interazione. Quindi i pazienti diabetici derivano un simile beneficio dalla terapia con ICD.

Va inoltre osservato che nel CABG-Patch trial il diabete non era associato a superiore mortalità dopo l'impianto dell'ICD <sup>44</sup>, mentre Lee et al <sup>45</sup> hanno riscontrato un eccesso di mortalità nei pazienti trattati con ICD e microangiopatia diabetica, che può essere considerata un indicatore di malattia più severa o di controllo metabolico peggiore. In conclusione, il diabete non deve essere considerato un elemento a sfavore dell'impianto dell'ICD nella cardiopatia ischemica con FE ventricolare sinistra <30%.

#### B) *Insufficienza renale cronica*

L'insufficienza renale cronica è presente nel 40% dei pazienti con scompenso cardiaco <sup>46</sup>. Il database "The United States Renal Data System" dimostra che l'arresto cardiaco causa circa il 60% delle morti nei pazienti con uremia terminale <sup>47</sup>; pertanto ci si aspetterebbe che i pazienti con insufficienza renale cronica beneficino dall'impianto del defibrillatore automatico, anche se molti trial sugli ICD in prevenzione primaria hanno escluso i pazienti con insufficienza renale cronica severa, e non disponiamo ancora di dati sufficienti in questo tipo di pazienti. Ad esempio, nel MADIT-II, un valore di creatinina >3 mg/dl costituiva un criterio di esclusione; lo studio SCD-HeFT era ancora più restrittivo, escludendo i pazienti con creatinina >2.5mg/dl. L'analisi dei pazienti arruolati nello studio MADIT II <sup>20</sup> ha osservato che non vi era alcun beneficio dell'ICD nei pazienti con filtrazione glomerulare stimata indicizzata <35 ml/min (HR per la mortalità totale 1.09, p = 0.84; HR per la mortalità improvvisa 0.95, p = 0.95).

Cuculich et al <sup>48</sup> hanno valutato l'impatto dell'insufficienza renale cronica sulla sopravvivenza in 229 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria. I pazienti con disfunzione renale avevano una maggior probabilità di sviluppare aritmie ventricolari e nonostante un trattamento aggressivo con terapia farmacologica ottimizzata e impiego di ICD, la sopravvivenza ad

un anno dei pazienti con creatinina  $>2.0$  mg/dl era stata del 61.2%, contro il 96.3% del gruppo di controllo. Lo studio dimostra che la prognosi dei pazienti, in genere avanzati ed anziani, con insufficienza renale cronica è grave anche nel breve termine (un anno): ancora una volta l'impatto dell'ICD su una popolazione con breve aspettativa di vita, appare quindi limitato e non andrebbe sistematicamente attuato.

### **Alcune riflessioni sul senso e sul decidere nella medicina moderna**

La tecnologia ed i progressi della medicina in generale hanno aperto enormi orizzonti di conoscenza; essi pongono però un problema importante di governo delle informazioni e di appropriatezza d'uso, per un esercizio sostenibile dell'agire clinico che giovi al singolo malato.

Per gestire la complessità, dice Morin <sup>49,50</sup>, «non c'è una ricetta semplice.... La complessità richiede invece la strategia, perché solo la strategia può consentirci di avanzare entro ciò che è incerto ed aleatorio... La strategia è l'arte di utilizzare le informazioni che si producono nell'azione, di integrarle, di formulare in maniera subitanea determinati schemi d'azione, e di porsi in grado di raccogliere il massimo di certezza per affrontare ciò che è incerto.... La complessità non ha una metodologia, ma può avere il proprio metodo..... L'indebolimento della percezione del globale conduce all'indebolimento della responsabilità (in quanto ciascuno tende a essere responsabile solo del suo compito specializzato), nonché all'indebolimento della solidarietà.... La "conoscenza specializzata" è una forma particolare di astrazione. La specializzazione "as-trae", ossia estrae un oggetto dal suo insieme, ne rifiuta i legami e le interconnessioni con l'ambiente, lo inserisce in un settore concettuale astratto che è quello della disciplina compartimentata, in cui le frontiere spezzano arbitrariamente la sistemicità (la relazione di una parte con il tutto) e la multidimensionalità dei fenomeni... privilegiando tutto ciò che è calcolabile e formalizzabile».

Anche nel contesto del quale stiamo discutendo è necessario sviluppare l'attitudine naturale della mente umana a situare tutte le informazioni in un contesto ed in un insieme rispetto ai quali avere un approccio responsabile, unitario e multidimensionale, per decisioni che giovino realmente ai pazienti e che non siano ispirate soltanto ad un acritico ossequio alle linee guida e ad uno stile rigidamente "cautelativo" dell'agire.

Ancora un ultimo punto in accordo con Daniel Callahan <sup>51</sup>: «Una medicina che affermi che morte e malattia non hanno alcun significato e devono semplicemente essere eliminate è una medicina che non offre alla sostenibilità alcuna ragion d'essere comune. ...La medicina deve trovare una via d'uscita da questo impasse. Deve prendere parte alla ricerca del significato, all'elaborazione dei riti sociali e culturali con cui si cerca di far fronte alla malattia ed alla morte.... Il primato della scienza è fuori discussione. Esso però ha spinto ai margini le prospettive religiose, i contributi delle scienze umane, le culture popolari e tradizionali. L'unitarietà d'approccio deve includere anche queste componenti e ciò potrà contribuire alla "sostenibilità psicologica di una medicina economicamente stabile».

## Considerazioni conclusive

La morte cardiaca improvvisa è un evento comune nei pazienti con cardiopatia ischemica e non corrisponde necessariamente a morte su base tachiaritmica: può essere infatti causata da trombosi coronarica con necrosi miocardica massiva e, particolarmente nel contesto dello scompenso cardiaco avanzato, da bradiaritmie, dissociazione elettromeccanica, embolia polmonare o sistemica. Nel trial ATLAS (Analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) sullo scompenso cardiaco, al riscontro autoptico si è rilevato che nei pazienti con cardiopatia ischemica un nuovo infarto miocardico costituiva la causa di MI in oltre il 50% dei casi <sup>52</sup>.

Il trattamento con ICD, in aggiunta alla terapia farmacologica ottimizzata, ha dimostrato in numerosi studi di essere la terapia più efficace a disposizione del clinico per la prevenzione della MI da aritmie ventricolari, anche in pazienti con cardiopatia ischemica (tab I). La selezione di coloro che possono beneficiarne nel "mondo reale" rimane un aspetto di fondamentale importanza. I trial in prevenzione primaria sul defibrillatore nella cardiopatia ischemica, indicano un cut-off di FE del 30% per l'impianto, ma la scelta basata su un singolo parametro appare un'ipersemplificazione non sufficiente per la decisione nel singolo paziente con la sua specifica cardiopatia, stato clinico, profilo di comorbidità ed attesa di vita stimata.

Buxton et al <sup>53</sup> hanno valutato la relazione tra 25 variabili ed il rischio di morte da tutte le cause ed aritmica in 674 pazienti arruolati nello studio MUSTT e costruito un algoritmo per pesare l'impatto di ogni singola variabile sulla prognosi. Le variabili che avevano il maggior impatto prognostico all'analisi multivariata erano la classe NYHA, la storia di scompenso cardiaco, le tachicardie ventricolari non sostenute non correlate alla rivascolarizzazione, la FE ventricolare sinistra, l'età, il blocco di branca sinistra, la tachicardia ventricolare sostenuta inducibile e la presenza di fibrillazione atriale. Secondo questo modello, la mortalità per causa aritmica a due anni in coloro che come singolo fattore di rischio avevano una FE  $\leq 30\%$  era  $< 5\%$ . Gli autori aggiungevano che pazienti con FE  $\leq 30\%$ , senza altri fattori di rischio per aritmie ventricolari potevano avere un rischio inferiore a quello di pazienti con FE  $> 30\%$ , ma con associati altri fattori predisponenti.

Appare utile quindi porsi nella prospettiva di una scelta personalizzata, ponderata e razionale che deve certamente basarsi su alcuni punti fermi (e l'entità della disfunzione ventricolare lo è) ma sappia guardare anche a variabili come il profilo di comorbidità, la distanza tra la decisione per l'impianto e l'evento, la possibilità di ridurre marcatamente il rischio aritmico mediante rivascolarizzazione, la considerazione dell'età biologica (e non anagrafica) del paziente e soprattutto la ragionevole stima del reale impatto del device sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita (tab II).

In questo modo ci dimostreremo capaci di un agire clinico che sappia guardare e considerare le complessità, che sappia avere a cuore scelte rigorose ed evidence based che pure non flettano alla personalizzazione delle terapie ed infine che sappia mostrare attenzione ad aspetti necessari di medicina sostenibile.

*Tabella 1* - Attuali indicazioni per impianto di ICD in prevenzione primaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica (Linee Guida ACC/AHA/ESC 2006)<sup>11</sup>.

	<i>Classe</i>	<i>Livello di evidenza</i>
DVSin e IM >40gg + FEVSin ≤ 30-40% + NYHA II-III + tp ottimizzata + aspettativa di vita >1anno	I	A
DVSin e IM >40gg + FEVSin ≤ 30-35% + NYHA I + tp ottimizzata + aspettativa di vita >1anno	Ila	B

(DVSin: disfunzione ventricolare sinistra; IM: infarto miocardico; FEVSin: frazione d'ieiezione ventricolare sinistra; NYHA: New York Heart Association)

*Tabella II* - Criteri/fattori sui quali basare la scelta di impianto di ICD in prevenzione primaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica

<i>Fattore</i>	<i>Rilevanza</i>
FEVSin	++++
Persistenza di DVSin in tp ottimizzata	+++++
Età	++
Distanza dall'evento	+++
Comorbilità	++++
Attesa di vita stimata	++++
Classe NYHA	++++

(FEVSin: frazione d'ieiezione ventricolare sinistra; DVSin: disfunzione ventricolare sinistra; NYHA:New York Heart Association)

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *American Heart Association*: 1999 Heart and Stroke. Statistical Update. AHA1999
- 2) *Gillum RF*. Sudden coronary death in the United States: 1980-85. *Circulation* 1989; 79:756-65
- 3) *Myerburg RJ, Conde CA, Sung RJ et al*. Clinical, electrophysiologic and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Med* 1980; 68:568-76
- 4) *Sra J, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Cooley R, Akhtar M*. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24:463-538
- 5) *de Teresa E, Alzueta J, Jiménez-Navarro M*. Profiling Risk from Arrhythmic or Hemodynamic Death. *Am J Cardiol* 2000; 86(9A):126K-132K
- 6) *Buxton AE*. Sudden death after myocardial infarction--who needs prophylaxis, and when? *N Eng J Med* 2005; 352:2638-40
- 7) *Gorgels APM, Gijbbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ*. Out-of-hospital cardiac arrest -- the relevance of heart failure: the Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003; 24:1204-09
- 8) *The Multicenter Postinfarction Research Group*. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-6

- 9) *Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al.* Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993; 88:416-29.
- 10) *Rouleau JL, Talajic M, Sussex B et al.* Myocardial infarction patients in the 1990s-their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1119-27
- 11) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:1088-132
- 12) *Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, et al.* Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352:2581-8
- 13) *Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-8
- 14) *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83
- 15) *Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al.* Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:1082-4
- 16) *Moss AJ, Vyas A, Greenberg H, et al.* and MADIT-II Research Group, Temporal aspects of improved survival with the implanted defibrillator (MADIT-II). *Am J Cardiol* 2004; 94:312-5
- 17) *Bardy GH and the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
- 18) *O'Rourke RA.* Role of myocardial revascularization in sudden cardiac death, *Circulation* 1992; 85:1112-7
- 19) *van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Pauwels EK, van der Wall EE, Schalij MJ.* Impact of viability, ischemia, scar tissue, and revascularization on outcome after aborted sudden death. *Circulation* 2003; 108:1954-9
- 20) *Bigger JT Jr.* Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators.* *N Engl J Med* 1997; 337:1569-75
- 21) *Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, et al.* Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104:1489-93
- 22) *Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al.* Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation* 2001; 104:1314-8
- 23) *Camici PG, Rimoldi OE.* The contribution of hibernation to heart failure. *Ann Med* 2004; 36:440-7
- 24) *Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK et al.* Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007; 115:204-12
- 25) *Cleland JGF, Massie BM, Packer M.* Sudden death in heart failure: vascular or

- electrical? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:41-5
- 26) *Moss A, Hall W, Cannom D et al.* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
  - 27) *Buxton A, Lee K, DiCarlo L et al.* Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342:1937-45
  - 28) *Bardy G, Lee KL, Mark D et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
  - 29) *Desai AD, Burke MC, Hong TE et al.* Predictors of appropriate defibrillator therapy among patients with an implantable defibrillator that delivers cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:486-90
  - 30) *Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L et al.* Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115:204-12
  - 31) *Strickberger SA, Conti J, Daoud EG et al.* Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 111:2146-50
  - 32) *Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW.* Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:1016-24
  - 33) *Krumholz HM, Philips RS, Hamel MB, Teno JM, Bellamy P, Broste SK et al.* Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation* 1998; 98:648-55
  - 34) *Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D, Loh E.* Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival *J Card Fail* 2000; 6:225-32
  - 35) *Nagele H, Rodiger W.* Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:869-876
  - 36) *Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A et al.* Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001; 104:1171-6
  - 37) *Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S et al.* MADIT-II Research Group. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:833-8
  - 38) *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
  - 39) *Peterson MA, Packer DL, Hafley G, Lee K, Buxton AE.* Do elderly benefit from defibrillator as primary prevention in coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:973
  - 40) *Voigt A, Ezzeddine R, Barrington W et al.* Utilization of implantable cardioverter-defibrillators in survivors of cardiac arrest in the United States from 1996 to 2001. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:855-8
  - 41) *Buxton AE.* Implantable Cardioverter-Defibrillators should be used routinely in the elderly. *Am J Ger Cardiol* 2006; 15:361-4
  - 42) *Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M.* Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus *Heart Vessels* 2007; 22:251-3

- 43) *Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Moss AJ.* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96:417-9
- 44) *Whang W, Bigger JT Jr.* Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from the CABG Patch trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1166-72
- 45) *Lee DS, Tu JV, Austin PC, Dorian P, Yee R, Chong A, Alter DA, Laupacis A.* Effect of Cardiac and Noncardiac Conditions on Survival After Defibrillator Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2408-15
- 46) *Hillege HL, Nitsch D, Pfeiffer MA et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671-8
- 47) <http://www.usrds.org>
- 48) *Cuculich PS, Sánchez JM, Kerzner R et al.* Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *PACE* 2007; 30:207-13
- 49) *Morin E.* Le Vie della complessità; in G. Bocchi, M. Ceruti, La sfida della complessità, Feltrinelli, Milano 1987
- 50) *Morin E.* I sette saperi necessari all'educazione del futuro; Raffaello Cortina Editore Milano 2001
- 51) *Callahan D.* La medicina impossibile. Baldini e Castoldi; Milano 2000
- 52) *Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW et al.* Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000; 102:611-6
- 53) *Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al.* MUSTT Investigators Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1150-7