

Lo studio SMASH-VT

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 303-308)

Razionale. Nei pazienti che manifestano episodi tachiaritmici ventricolari, il defibrillatore impiantabile (ICD) rappresenta un caposaldo della prevenzione della morte improvvisa. Tuttavia, gli shock erogati dall'ICD sono dolorosi, provocano stress psicologico e non esplicano un effetto completo di protezione dalla morte aritmica. Scopo di questo studio randomizzato è stato valutare se l'ablazione profilattica del substrato aritmogeno mediante radiofrequenza possa ridurre gli interventi dell'ICD.

Metodi. Pazienti eleggibili con pregresso infarto miocardico sono stati sottoposti ad impianto di ICD per tachicardia o fibrillazione ventricolare spontanea, senza somministrazione di terapia antiaritmica. I pazienti sono stati randomizzati al solo impianto di ICD o all'impianto di ICD associato ad ablazione transcatetere (n = 64 per ciascun gruppo). La procedura di ablazione diretta al substrato prevedeva il mappaggio e l'ablazione dell'area cicatriziale eseguiti prevalentemente in ritmo sinusale. L'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da interventi appropriati dell'ICD.

Risultati. Nessun evento fatale si è verificato a 30 giorni dall'ablazione e, ad un follow-up medio di 22.5 ± 5.5 mesi, non si è riscontrata alcuna variazione della funzionalità ventricolare e della classe funzionale. Interventi appropriati dell'ICD (pacing antitachicardico e shock) sono stati erogati in 21 pazienti (33%) del gruppo randomizzato al solo impianto di ICD e in 8 pazienti (12%) del gruppo randomizzato ad impianto di ICD + ablazione transcatetere (hazard ratio nel gruppo sottoposto al solo impianto di ICD 0.35; intervallo di confidenza 95% 0.15-0.78; p = 0.007). Nell'ambito di questi pazienti, l'erogazione degli shock si è registrata in 20 pazienti (31%) del gruppo di controllo e in 6 pazienti (9%) del gruppo sottoposto ad ablazione (p = 0.003). Non si è riscontrato alcun aumento della mortalità nel gruppo sottoposto ad ablazione rispetto al gruppo di controllo (9 vs 17%; p = 0.29).

Conclusioni. In questo trial randomizzato, l'impiego profilattico dell'ablazione transcatetere del substrato aritmogeno ha ridotto l'incidenza degli interventi erogati dall'ICD in pazienti con pregresso infarto miocardico sottoposti ad impianto di ICD per la prevenzione secondaria della morte improvvisa. [N Engl J Med 2007; 357: 2657-65]

© 2008 AIM Publishing Srl

Il Prof. Claudio Tondo dichiara di far parte dell'Advisory Board della Biosense, Johnson & Johnson e di mantenere un rapporto di consulenza con St. Jude Medical.

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Tondo

II Divisione di Cardiologia
A.O. San Camillo-Forlanini
Circonvallazione Gianicolense, 87
00152 Roma
E-mail: c.tondo@libero.it

Dr. Michele Brignole

Centro Aritmologico
Dipartimento di Cardiologia
Ospedali del Tigullio
Via Don Bobbio, 25
16033 Lavagna (GE)
E-mail: mbrignole@asl4.liguria.it

Dr. Aureliano Fraticelli

Laboratorio di Elettrofisiologia
U.O. di Malattie Cardiovascolari
Azienda Ospedaliera Arezzo
Via Pietro Nenni, 22
52100 Arezzo
E-mail: auftratic@tin.it

Il punto di vista di Claudio Tondo*

I pazienti coronaropatici sopravvissuti ad un evento infartuale sono a rischio di sviluppare eventi aritmici ventricolari maligni e, pertanto, sono esposti a rischio di morte improvvisa. È noto che la maggior parte delle morti improvvise si verificano in pazienti con cardiopatia ischemica e depressa funzione contrattile ventricolare^{1,2}. Studi randomizzati hanno ampiamente dimostrato che l'impianto di un defibrillatore automatico (ICD) riduce la mortalità aritmica in questi pazienti¹⁻³, mentre l'impiego di farmaci antiaritmici non è risultato altrettanto efficace¹. Le manovre di mappaggio elettrofisiologico e l'ablazione transcatetere costituiscono un altro approccio non farmacologico per il trattamento della tachicardia ventricolare (TV) postinfartuale¹⁻⁷, ma solo

una ristretta percentuale di pazienti con TV postinfartuale (5-10%)⁵ presenta una stabilità emodinamica durante aritmia, che consente di eseguire adeguate manovre di mappaggio, restringendo pertanto il numero di pazienti che possono essere trattati con questa tecnica. L'evoluzione delle tecniche di mappaggio, legate soprattutto all'introduzione del cosiddetto mappaggio elettroanatomico, consente di definire con elevato grado di precisione l'estensione delle aree di necrosi e di guidare le successive applicazioni di energia a radiofrequenza durante ritmo sinusale. Questo approccio, teso a modificare il substrato aritmico, offre le potenzialità di alterare le caratteristiche elettrofisiologiche del tessuto ventricolare e, pertanto, di interferire con l'aritmogenicità della cicatrice infartuale.

Su questo principio, cioè del ruolo profilattico dell'ablazione transcatetere nel modificare il substrato aritmogeno di pazienti con pregresso infarto miocardico per poter prevenire le recidive di TV e, di conseguenza, gli shock dell'ICD, è stato disegnato lo studio SMASH-VT (Substrate

*II Divisione di Cardiologia, Istituto di Ricerca Clinico-Sperimentale per le Aritmie e lo Scompenso, Fondazione A. Valentino, A.O. San Camillo-Forlanini/Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia)⁸. Lo studio è stato recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* e si tratta di uno studio prospettico, randomizzato su 128 pazienti che hanno ricevuto un ICD o per prevenzione secondaria (sopravvissuti ad un arresto cardiaco) o per prevenzione primaria con successivi interventi appropriati del defibrillatore. I pazienti sono stati randomizzati o al solo gruppo con ICD (gruppo di controllo) o al gruppo ICD + ablazione transcateretere (64 pazienti per gruppo). La procedura ablativa è stata guidata dalla tecnica del mappaggio elettroanatomico (sistema Carto, Biosense) con esecuzione di lesioni ablative durante ritmo sinusale. L'endpoint primario è stato l'assenza di interventi appropriati del defibrillatore, inteso sia come pacing antitachicardico che come shock. A un follow-up medio di 22.5 ± 5.5 mesi, interventi appropriati dell'ICD si sono verificati in 21 pazienti (33%) del gruppo controllo e in 8 (12%) nel gruppo ablazione ($p = 0.07$). Inoltre, tra questi pazienti, i soli shock appropriati si sono documentati in 20 pazienti (31%) del gruppo di controllo e in 6 pazienti (9%) del gruppo ablazione ($p = 0.003$). L'ablazione non ha comportato alcun effetto sulla mortalità. Non è riportato alcun dato riguardo alla qualità di vita né un'analisi dei costi. La rilevanza di questo studio è importante per una serie di considerazioni:

- sebbene nello studio non venga analizzato in maniera specifica l'eventuale ruolo di una potenziale efficacia della terapia antiaritmica, i risultati dimostrano in modo convincente che, in una popolazione altamente selezionata e in Centri ad alto volume e a comprovata esperienza, l'ablazione preventiva del substrato aritmico ventricolare può essere eseguita con sicurezza e con l'efficacia di ridurre gli interventi del defibrillatore. Dato estremamente favorevole, è stata l'assenza di mortalità a 1 mese nel gruppo ablazione;
- sebbene l'endpoint primario dello studio, inteso come la percentuale di assenza di interventi appropriati del defibrillatore, globalmente intesi (pacing antitachicardico e shock) possa non considerarsi egualmente robusto come la percentuale dei soli shock, è di notevole portata il fatto che nell'arco di circa 2 anni di follow-up nel gruppo ablazione si è osservato un 73% di riduzione del rischio di avere uno shock, in assenza di terapia antiaritmica;
- nei due gruppi, l'uso contemporaneo di betabloccanti e di statine era simile; dato che tali farmaci in combinazione con la miglior programmazione del defibrillatore possono favorire una riduzione significativa degli episodi di TV e, pertanto, dell'eventuale intervento dell'ICD^{9,10}, la significativa riduzione degli interventi dell'ICD nel gruppo ablazione acquisisce una valenza ancor più robusta;
- i risultati dello studio offrono informazioni essenziali sul ruolo del mappaggio del substrato, confermando che la creazione di lesioni endocardiche ai bordi delle cicatrici infartuali rappresenta un approccio razionale

per il controllo del pleiomorfismo ventricolare, tipico nei pazienti con aritmie postischemiche, capace quindi di ottenere un controllo anche sulle TV associate a scarsa tolleranza emodinamica;

- ovviamente, i dati dello studio provengono da Centri altamente qualificati e, pertanto, il ruolo dell'operatore e l'esperienza del Centro risultano ancora determinanti. Inoltre, per meglio selezionare i pazienti che forse maggiormente beneficiano del trattamento ablativo, sarebbe necessario uno studio comparativo tra il trattamento antiaritmico impostato dopo impianto di ICD e utilizzo dell'ablazione;
- l'ulteriore analisi dei costi e soprattutto della qualità di vita avrebbe un valore aggiunto notevole, a potenziale supporto dell'ablazione preventiva della TV nel postimpianto di ICD;
- la validità dei risultati ottenuti potrebbe non essere vera per quei pazienti con ampie cicatrici infartuali e localizzazione epicardica del circuito di rientro, nei quali è richiesto un mappaggio endo-epicardico simultaneo. Ciò potrebbe correlarsi ad una maggior morbilità e ad un aumentato rischio periprocedurale. Ciononostante, il significato dell'ablazione transcateretere come procedura atta a migliorare l'outcome clinico e la qualità di vita rimarrebbe immutato, anche in questo contesto clinico.

È ovvio che l'eventuale estensione dell'approccio ablativo preventivo ha bisogno di ulteriori dati, che supportino con un livello di evidenza tale da considerare l'ablazione transcateretere un atto essenziale nel migliorare l'outcome clinico dei pazienti con TV sottoposti a impianto di defibrillatore. Tali dati potrebbero, inoltre, costituire un razionale per proporre l'ablazione transcateretere come atto preventivo anche in quei pazienti con TV nel contesto di patologie non ischemiche, avviati all'impianto di ICD. Questi dati dovranno necessariamente tener conto dell'impatto sulla qualità di vita, dei costi, dell'eventuale percentuale di reinterventi e della conseguente potenziale morbilità ad essi legata.

Sicuramente, lo studio ha il merito di confermare in modo convincente quanto già espresso in altri trial, seppur non randomizzati, sul ruolo fondamentale dell'ablazione transcateretere nel controllare gli episodi di TV nei pazienti postinfarto, con miglioramento dell'outcome clinico a lungo termine. Se studi ulteriori comprovano i risultati di questo brillante lavoro, l'ablazione transcateretere nei pazienti con TV postinfartuale e impianto di ICD non sarà più invocata come terapia di salvataggio, ma a buon diritto sarà inserita come cardine essenziale nel disegno terapeutico di controllo delle aritmie ventricolari postischemiche.

Bibliografia

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee on 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: e385-e484.
2. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-82.
 3. Goldberger Z, Lampert R. Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies. *JAMA* 2006; 295: 809-18.
 4. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 1288-96.
 5. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2228-36.
 6. Della Bella P, Pappalardo A, Riva S, Tondo C, Fassini G, Trevisi N. Non-contact mapping to guide catheter ablation of untolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2002; 23: 742-52.
 7. Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, et al. Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for haemodynamically tolerated post-infarction ventricular tachycardia: long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J* 2002; 23: 414-24.
 8. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357: 2657-65.
 9. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM, for the EMPIRIC Trial Investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 330-9.
 10. Dorian P, Philippon F, Thibault B, et al, for the ASTRID Investigators. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2004; 1: 540-7.

Il punto di vista di Michele Brignole*

Le nuove tecnologie di mappaggio elettroanatomico hanno permesso di sviluppare nuove tecniche di ablazione del substrato delle aritmie ventricolari. Queste nuove metodiche rappresentano senz'altro un avanzamento importante delle nostre possibilità terapeutiche e segnano una svolta nella terapia delle tachiaritmie ventricolari (tachicardia e fibrillazione) in quanto permettono di effettuare l'ablazione in ritmo sinusale. Infatti l'ablazione tradizionale prevede l'induzione di tachicardia ventricolare e il suo mantenimento per il tempo necessario per localizzarne la sede ed effettuare l'ablazione. Ciò richiede una stabilità emodinamica della tachicardia che, purtroppo, è presente soltanto nel 5-10%

dei pazienti con cardiopatia ischemica¹⁻³. Questa limitazione contrasta in modo importante con l'applicazione clinica. Con le nuove tecniche di mappaggio elettroanatomico, l'erogazione di energia in radiofrequenza può avvenire direttamente in ritmo sinusale creando lesioni localizzate del tessuto che circonda la cicatrice infartuale^{2,3}. Questo processo altera le proprietà elettrofisiologiche del tessuto che forma il substrato dell'aritmia in modo simile a quello che è l'ablazione del substrato della fibrillazione atriale. Gli autori devono essere congratulati per aver eseguito il primo studio randomizzato sull'argomento, molto rigoroso metodologicamente. Essi sono riusciti a dimostrare che l'ablazione è efficace nel ridurre le recidive di tachicardia ventricolare del 65% senza avere complicanze gravi legate alla procedura.

A questo punto sorge una domanda: è l'ablazione del substrato destinata a diventare nel prossimo futuro una pratica abituale nei pazienti candidati all'impianto di defibrillatore (ICD) in prevenzione secondaria (perché affetti da tachicardia/fibrillazione ventricolare o sincopi inspiegate)?

Occorre tenere presente le seguenti considerazioni:

- anche se la popolazione è la più vasta nella categoria, essa era costituita da solo 128 pazienti arruolati nel corso di 4 anni in tre Centri di riferimento ad alto volume di procedure. Ciò significa circa 8 pazienti per Centro per anno. È logico supporre che la casistica sia selezionata. Gli autori non riportano nel testo né i criteri di esclusione né lo *screening log*. L'età media, intorno a 66-67 anni, è di circa 10 anni minore di quella della popolazione generale che in genere ha anche frequenti e gravi comorbidità. È logico supporre che l'applicazione alla popolazione non selezionata comporterebbe minore efficacia e probabilmente maggiori complicanze;
- l'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera dalla terapia ICD per la tachicardia ventricolare (sia essa la stimolazione antitachicardica che lo shock). Un endpoint costituito dal solo shock sarebbe stato molto più robusto dal momento che la stimolazione antitachicardica non causa dolore ed è stato dimostrato che non altera la qualità di vita del paziente né causa comorbidità. Probabilmente oltre il 90% degli episodi di tachicardia ventricolare si sarebbero potuti trattare con un'appropriata programmazione dell'ICD e con un appropriato uso di betabloccanti o statine riducendo pertanto la frequenza degli shock^{4,5};
- è importante notare che, durante i 2 anni successivi di follow-up, il 69% dei pazienti assegnati al gruppo di controllo non ha comunque ricevuto shock, rendendo di fatto superflua la terapia ablativa se essa fosse stata preventivamente eseguita;
- sebbene la prevenzione delle recidive aritmiche e la riduzione degli shock dell'ICD siano un obiettivo importante, lo studio non confronta l'ablazione del substrato con la terapia antiaritmica, che rimane tuttora la terapia di prima scelta in questi pazienti. Studi prospettici, randomizzati^{6,7} hanno infatti dimostrato che i farmaci an-

*Centro Aritmologico, Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna (GE)

tiaritmici sono in grado di ridurre la frequenza della terapia ICD;

- solo una minoranza di Centri sono realmente in grado di applicare questa terapia ibrida. In Italia, per esempio, vi sono oggi circa 350 Centri in cui si impiantano ICD⁸. Quanti di questi sono in grado di eseguire anche l'ablazione del substrato? Sembra di trovarci nella stessa situazione di quanto avviene per l'ablazione del substrato della fibrillazione atriale dove occorre ancora colmare il divario fra promesse e realtà⁹.

Conclusioni e considerazioni pratiche

Al momento, per le considerazioni suddette, sembra ragionevole non eseguire l'ablazione del substrato al momento dell'impianto, ma limitare tale terapia ai casi con recidive frequenti non controllabili con un'appropriata programmazione della stimolazione antitachicardica o con terapia farmacologica. Una strategia molto promettente per esempio è quella pubblicata dal Centro Cardiologico Monzino di Milano¹⁰ in cui 96 pazienti affetti da "storm" elettrici (definiti come ≥ 3 episodi di tachicardia/fibrillazione ventricolare in 24 h) in cardiopatia ischemica o dilatativa o displasia aritmogena hanno ricevuto la terapia ablativa più appropriata (mappaggio elettroanatomico, mappaggio "non-contact", ablazione durante supporto cardiopolmonare, ablazione epicardica). A un follow-up mediano di 22 mesi, il 92% dei pazienti non ha presentato ulteriori episodi di tempesta aritmica e il 66% non ha più avuto recidive aritmiche.

Con una strategia selettiva probabilmente il numero dei pazienti candidati alla terapia ablativa è <10% del totale. I Centri non in grado di effettuarla potranno inviare i loro pazienti a Centri di riferimento nazionale per la terapia ablativa della tachicardia ventricolare. Anche così il numero di procedure è destinato ad aumentare considerevolmente nei prossimi anni, rendendo problematico trovare le risorse nel Sistema Sanitario Nazionale per far fronte a questo nuovo carico di lavoro.

Bibliografia

1. Morady F. Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1999; 340: 534-44.
2. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 1288-96.
3. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2228-36.
4. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM, for the EMPIRIC Trial Investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 330-9.
5. Dorian P, Philippon F, Thibault B, et al, for the ASTRID Investigators. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2004; 1: 540-7.
6. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al, for the Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators. The OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-71.
7. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
8. Brignole M, Raciti G, Bongiorni MG, et al. Defibrillation testing at the time of implantation of cardioverter defibrillator in the clinical practice: a nation-wide survey. *Europace* 2007; 9: 540-3.
9. Wood MA, Ellenbogen KA. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation - the gap between promise and practice. *N Engl J Med* 2006; 354: 967-9.
10. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462-9.

Il punto di vista di Aureliano Fraticelli*

Il defibrillatore automatico impiantabile (ICD) è un efficace strumento profilattico in pazienti a rischio di morte improvvisa per aritmie ventricolari¹. Tuttavia l'ICD non previene le ricorrenze aritmiche; inoltre gli shock erogati dal dispositivo, oltre ad essere potenzialmente rischiosi, incidono negativamente sulla qualità della vita². Attualmente, per la prevenzione delle aritmie ventricolari e degli interventi dell'ICD, i farmaci antiaritmici rappresentano la terapia di prima linea; in caso di loro inefficacia, condizionante shock frequenti, trova indicazione l'ablazione transcatetere³.

Il trial randomizzato SMASH-VT⁴ esplora la possibilità di "invertire i ruoli" in pazienti con aritmie ventricolari postinfartuali e indicazione all'ICD, proponendo l'ablazione come trattamento di prima linea e anticipandone l'impiego al momento stesso dell'impianto (o nel periodo immediatamente successivo), in un'ottica di profilassi secondaria relativamente alle aritmie ventricolari, e di profilassi primaria in relazione agli interventi dell'ICD. Per consentire l'ablazione di tachicardie ventricolari non tollerate emodinamicamente, è stata adottata una tecnica orientata alla modificazione del substrato elettroanatomico (cioè al tessuto patologico elettricamente attivo della cicatrice infartuale) che, a differenza dell'approccio elettrofisiologico classico, può essere condotta prevalentemente du-

*Laboratorio di Elettrofisiologia, U.O. di Malattie Cardiovascolari, Azienda Ospedaliera, Arezzo

rante ritmo sinusale. L'endpoint primario, costituito da qualsiasi intervento appropriato (pacing antitachicardico o shock) di ICD, dopo 2 anni è stato abbattuto del 65% nel gruppo ablazione, rispetto al gruppo di controllo in cui non venivano impiegati antiaritmici di classe I e III. La procedura è risultata sicura: non vi sono stati decessi periprocedurali, né peggioramento della funzione ventricolare sinistra. Sono state segnalate tre (5%) complicanze significative ma senza conseguenze a lungo termine. Lo SMASH-VT è quindi un trial positivo, che dimostra il potenziale profilattico dell'impiego precoce dell'ablazione in pazienti con aritmie ventricolari postinfartuali portatori di ICD.

I suoi principali punti di forza sono: 1) il concetto stesso dello studio, che "spinge" una procedura complessa e invasiva quale l'ablazione delle aritmie ventricolari postinfartuali oltre i limiti attuali di una terapia di salvataggio; 2) il disegno rigoroso del trial; 3) la numerosità del campione (64 pazienti per gruppo); 4) la lunghezza del follow-up (2 anni).

Tra i punti di debolezza, che ne limitano il potenziale impatto clinico, spiccano: 1) la selezione dei pazienti; 2) la mancata dimostrazione di un significativo beneficio clinico (e non solo aritmico) conferito dall'ablazione; 3) le riserve sulla riproducibilità dei risultati, sia in termini di efficacia che di sicurezza, al di fuori dei Centri di consolidata esperienza che hanno eseguito il trial.

Riguardo al primo punto, nonostante criteri di arruolamento permissivi, vi è stata una notevole selezione della popolazione studiata, come suggeriscono alcune delle caratteristiche basali (ad esempio età media 67 anni) ed un tasso di arruolamento particolarmente basso (128 pazienti in 4 anni, in tre Centri ad alto volume, cioè meno di 11 pazienti/centro/anno). L'assenza di un registro dei potenziali candidati al trial preclude una valutazione puntuale dei criteri effettivi di selezione.

Circa il beneficio clinico effettivo conferito dall'ablazione sono da notare diversi aspetti:

- la mancanza di endpoint clinici (ospedalizzazione, qualità della vita) rispetto a quelli squisitamente "elettrici" (interventi di ICD); la riduzione degli shock e quella "quasi significativa" delle tempeste aritmiche si traduce verosimilmente in un miglioramento di tali indici ma ciò non è stato dimostrato nello SMASH-VT;
- l'assenza di informazioni sugli shock inappropriati, dovuti ad erroneo riconoscimento di aritmie sopraventricolari, ad interferenze elettromagnetiche, a malfunzionamento del dispositivo o frattura/dislocazione dell'elettrocatteter ventricolare. L'ablazione mirata alle aritmie ventricolari non ha alcuna possibilità di ridurre questi fenomeni, che si manifestano nel 15% dei portatori di ICD². Tale quota andrebbe ad aggiungersi al 9% di shock appropriati nel gruppo attivo dello SMASH-VT, vanificando parzialmente il beneficio dell'ablazione profilattica in termini di riduzione relativa del rischio di shock (appropriati e non);
- l'assenza sia nel gruppo ablazione che nel controllo di

trattamenti largamente accettati, di immediato impiego e di documentata efficacia nella prevenzione degli shock: i farmaci antiaritmici⁵ e il pacing antitachicardico specifico per le aritmie ventricolari rapide². Il loro utilizzo in entrambi i gruppi di randomizzazione avrebbe consentito di apprezzare il valore aggiunto dell'ablazione rispetto al trattamento standard di questi pazienti.

Circa la riproducibilità dei risultati dello SMASH-VT, emergono dubbi dall'analisi della tecnica di mappaggio e ablazione, descritta dagli autori in un'appendice on-line della rivista. La metodica prevede inizialmente la definizione anatomica della cicatrice infartuale; se circoscritta, questa viene circondata da un'ablazione perimetrale, se estesa se ne identifica in maniera approssimativa (tecnica del "pace-mapping") la porzione del bordo corrispondente al punto di uscita del circuito, ove si applicano due linee di linee di lesione, parallelamente e perpendicolarmente al bordo stesso^{6,7}. Nei pazienti con severa disfunzione ventricolare è stato scelto un approccio più conservativo basato sull'ablazione di siti con potenziali tardivi isolati⁸. Se tali tecniche consentono l'esecuzione dell'ablazione a ritmo sinusale, e quindi il trattamento di aritmie non tollerate emodinamicamente, viene meno un target definito di efficacia procedurale, cioè l'interruzione dell'aritmia in corso di ablazione. La verifica di non inducibilità postablazione rappresenta un "target" procedurale alternativo, perseguito nei tre lavori originali che descrivono l'ablazione del substrato, e associato al successo a lungo termine⁶⁻⁸; questo tuttavia non viene menzionato né tra i metodi né tra i risultati dello SMASH-VT, in cui l'estensione delle lesioni pare decisa caso per caso dall'operatore, in maniera arbitraria. Da questo punto di vista è sorprendente apprendere incidentalmente, nella sezione dedicata alla terapia antitrombotica postprocedurale, che in alcuni pazienti sono state applicate "meno di 5 lesioni". Quali perimetri perinfartuali, quali linee perpendicolari possono essere tracciati con 3 o 4 lesioni puntuali di 6-8 mm di diametro? Quali sono i substrati suscettibili di utile modificazione con un set così ridotto di lesioni? Quali parametri procedurali possono autorizzare a ritenere efficace e quindi conclusa un'ablazione così limitata di aritmie che abitualmente necessitano di lesioni ben più estese? L'importanza della non inducibilità come endpoint procedurale di efficacia, correlato al beneficio clinico a lungo termine, è stata confermata da un recente e autorevole studio italiano che ha sottoposto ad ablazione di tachicardie ventricolari pazienti con tempeste aritmiche⁹. Se i risultati di efficacia antiaritmica dimostrati dallo SMASH-VT confermano l'eccellenza dei Centri che lo hanno concepito e realizzato, la mancanza di un endpoint procedurale definito in una metodica multiforme e complessa rappresenta il limite principale alla sua riproducibilità.

Analoghe riserve valgono per il livello di sicurezza della procedura: quello dimostrato dagli autori del lavoro potrebbe essere superiore rispetto ad uno scenario

di pratica clinica, anche in considerazione della relativa "fragilità" dei pazienti in questione (cardiopatici, anziani e con comorbidità).

In sintesi, appare improbabile che lo SMASH-VT segni l'affermazione dell'ablazione come terapia di prima linea, complementare all'ICD, in pazienti con tachiaritmie ventricolari postinfartuali. Allo stesso tempo, i risultati del trial in termini di efficacia e sicurezza indicano che, in mani esperte, questo tipo di ablazione non è più collocato tra le retrovie dei trattamenti "last resort", e può essere ragionevolmente proposto a pazienti selezionati con recidive aritmiche farmaco-resistenti e shock ripetuti prima che i sintomi diventino intollerabili.

Bibliografia

1. Cesario DA, Dec GW. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1507-17.
2. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (PainFree Rx II) trial. *Circulation* 2005; 111: 2898-905.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee on 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: e385-e484.
4. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357: 2657-65.
5. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
6. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 1288-96.
7. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2228-36.
8. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 81-92.
9. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462-9.