

L'indispensabile, l'utile, il superfluo in tema di cardiomiopatia dilatativa

Maria Frigerio, Andrea Garascia, Grazia Foti, Gabriella Masciocco, Giada Distefano, Elena Roubina, Davide Resta

Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 2): 28S-34S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Frigerio

Cardiologia 2-Insufficienza
Cardiaca e Trapianto
Dipartimento Cardiologico
"A. De Gasperis"

A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano

E-mail: cardio2trapianti@ospedaleniguarda.it

Premessa

Lo scopo di questo lavoro è presentare una sintesi della gestione dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (non ischemica) nella pratica clinica, con un atteggiamento operativo mirato a sottolineare quanto sia essenziale (ovvero indispensabile) nella maggioranza dei pazienti, nel contesto "medio" della medicina e della cardiologia italiana; la classificazione delle indagini diagnostiche e delle terapie nell'ambito dell'indispensabile, dell'utile o del superfluo non è dunque generalizzabile a tutti i pazienti e a tutti i contesti. Le categorie dell'indispensabile, dell'utile e del superfluo hanno confini sfumati e mobili, in rapporto alla fase e alla gravità della malattia, alla presenza di comorbidità, all'età e alle aspettative del paziente. Inoltre, mentre nel campo della terapia medica vi sono alcune certezze sostenute dal razionale fisiopatologico e dalle evidenze della ricerca sperimentale e dei trial clinici, vi sono maggiori incertezze relativamente alla definizione del percorso di diagnosi e follow-up ideale. Un altro fattore confondente è rappresentato dal fatto che molto di ciò che sappiamo o facciamo riguardo a questi pazienti si basa su conoscenze e risultati acquisiti nella generalità dei soggetti con insufficienza cardiaca del modello dilatativo-ipocinetico, e non sempre sono stati valutati specificamente nel sottogruppo con cardiomiopatia dilatativa.

Poiché l'argomento è molto vasto ed è stato trattato in modo sistematico in altre sedi¹⁻⁵, ci si concentrerà unicamente su alcuni punti controversi o ritenuti di particolare attualità. Gli autori sono consapevoli del fatto che alcune delle scelte da loro operate o

delle opinioni qui presentate possono essere giudicate limitative e/o arbitrarie. Tuttavia ritengono che l'applicazione estensiva e sistematica di quanto di seguito indicato perlomeno come indispensabile comporterebbe un miglioramento significativo della qualità media della gestione clinica di questi pazienti.

Diagnosi

La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa è per certi versi una diagnosi di esclusione; la definizione di "malattia primitiva del miocardio" dovrebbe seguire alla dimostrazione dell'assenza di cause riconoscibili o, in alternativa, dovrebbero esserne state identificate le cause (ad esempio ipertensione, chemioterapia con farmaci cardiotossici, ecc.). Gli aspetti controversi riguardano l'indicazione alla coronarografia e alla biopsia miocardica e lo screening familiare.

Indicazione alla coronarografia. La coronarografia è da considerare indispensabile per la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa e, più in generale, per l'inquadramento diagnostico dei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro^{4,5}; l'assenza di asinergie segmentarie all'ecocardiogramma o di segni di infarto pregresso all'elettrocardiogramma non escludono la presenza di coronaropatia; la diagnosi clinica tende a sottostimare la prevalenza della malattia coronarica nei pazienti con insufficienza cardiaca del modello dilatativo-ipocinetico⁶. L'identificazione di malattia coronarica ha implicazioni prognostiche e terapeutiche, anche se non sempre è chiara la relazione pa-

togenetica tra la coronaropatia e la disfunzione ventricolare. Solo in casi particolari la coronarografia potrà diventare solo utile o addirittura superflua, ad esempio nei pazienti con bassissima probabilità di malattia, oppure con rischi specifici relativamente alla procedura a fronte di una scarsa probabilità di vantaggio da un'eventuale rivascularizzazione. La prima condizione è rappresentata ad esempio da un paziente di età < 30 anni, senza fattori di rischio coronarico, con familiarità nota per cardiomiopatia dilatativa; la seconda condizione può essere esemplificata da un paziente con grave vasculopatia diffusa, insufficienza renale e disfunzione ventricolare sinistra estrema. La reale prevalenza della malattia coronarica nei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e anamnesi muta per eventi coronarici non è stata estensivamente studiata; nei pochi studi pubblicati, oscilla tra il 5 e il 30%^{6,7}. L'assenza di fattori di rischio coronarico e la negatività dei test provocativi si associano a una bassa prevalenza di coronaropatia⁷.

Indicazione alla biopsia miocardica. Nella maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa la biopsia miocardica può essere ritenuta superflua, dal momento che non apporta elementi che abbiano ricaduta decisionale, mentre è utile nel sottogruppo di pazienti con sospetto clinico di miocardite e può esserlo nei pazienti con diagnosi recente di malattia (< 6 mesi). Nelle esperienze pubblicate, una percentuale variabile tra meno del 5% e più del 30% dei pazienti con sospetto clinico di miocardite aveva una biopsia positiva^{8,9}. L'utilità della biopsia potrebbe aumentare nel prossimo futuro, soprattutto se non ci si limita alla sola analisi istopatologica, tuttora interpretata con i "criteri di Dallas"¹⁰; ad essa dovrebbero associarsi l'analisi immunoistochimica (per la ricerca di autoanticorpi) e analisi di biologia molecolare (ricerche virologiche)⁸. Si prospetta la possibilità di trattare con immunosoppressione o immunomodulazione (immunoafesi o gammaglobuline) le forme caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi, e con farmaci antivirali o, ancora, con immunoglobuline, le forme associate a virus⁹. L'efficacia di queste terapie non è ad oggi documentata secondo i criteri della "evidence-based medicine".

Screening familiare. Si stima che circa il 25% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa abbia una forma a distribuzione familiare. Per le implicazioni prognostiche e terapeutiche, è molto importante indagare la storia familiare dei pazienti affetti, in particolare dei pazienti giovani senza altre cause riconoscibili di malattia (ad esempio alcolismo, trattamento con chemioterapici, ipertensione di lunga durata). L'anamnesi familiare è dunque da considerare indispensabile; qualora si riconoscano almeno due parenti affetti nella famiglia, è indispensabile proporre la valutazione clinica, elettrocardiografica ed eventualmente ecocardiografica ai familiari di primo grado. Secondo le linee guida europee, si

definiscono "affetti" i parenti con diagnosi certa di cardiomiopatia dilatativa, oppure morti improvvisamente in giovane età (< 35 anni)¹¹. L'analisi del sangue periferico allo scopo di identificare la mutazione genetica responsabile della malattia riveste interesse nell'ambito della ricerca, e può essere particolarmente utile nel caratterizzare i pazienti con cardiomiopatia associata a disturbi di conduzione e/o a malattia del muscolo scheletrico¹². Nella maggior parte dei casi allo stato attuale non ha però ricadute operative nell'ambito della comune gestione clinica, data l'estrema varietà di alterazioni ad oggi identificate, e la presenza di forme familiari nelle quali non sono state riconosciute mutazioni genetiche.

Gestione iniziale e in fase cronica

I primi mesi che seguono la diagnosi, specie se posta in occasione di un episodio di scompenso, sono importanti perché rappresentano la fase nella quale il paziente può rispondere favorevolmente alla terapia e migliorare, oppure mostrare segni di deterioramento che devono essere riconosciuti prontamente. Nella maggior parte dei pazienti segue una storia più o meno lunga di cronicità. I momenti fondamentali riguardano la stratificazione prognostica, l'impostazione della terapia, e l'organizzazione del follow-up.

Stratificazione prognostica. In *fase iniziale*, è di massima importanza (indispensabile) l'osservazione clinica, in particolare relativamente alla risposta alla terapia. Tutti gli esami diagnostici (dall'ecocardiogramma al dosaggio del peptide natriuretico atriale) hanno maggiore valore predittivo (sono più utili) dopo qualche tempo, empiricamente stimato intorno ai 3-6 mesi, durante i quali si dovrebbe essere completata l'ottimizzazione della terapia farmacologica^{13,14}. In questa fase, al di fuori delle condizioni di grave instabilità non responsiva alla terapia (pazienti che necessitano di terapia intensiva, potenziali candidati a procedure maggiori come l'assistenza meccanica o il trapianto cardiaco), il cateterismo destro è superfluo. È possibile infatti che il profilo emodinamico e funzionale del paziente migliori per effetto delle terapie; l'ecocardiogramma può dare informazioni in maniera non invasiva¹³.

In *fase cronica*, gli elementi utili per la stratificazione prognostica derivano, oltre che dall'osservazione clinica, dalla valutazione dell'andamento degli esami di laboratorio e strumentali. La tabella I riassume i dati di maggiore importanza e di più comune e facile acquisizione per l'inquadramento prognostico dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, indipendentemente dall'eziologia. In generale, i pazienti con cardiomiopatia dilatativa hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia ischemica¹⁵. Va tenuto presente che la rilevanza (e di conseguenza l'utilità) dei diversi parametri è variabile in rapporto allo stadio di ma-

Tabella I. Indicatori prognostici clinici e strumentali.

Categoria	Indicatore
Clinica	↑ Classe funzionale NYHA Storia di ricoveri Impossibilità di impiego di ACE-inibitori Impossibilità di impiego di betabloccanti Sincope Comparsa di fibrillazione atriale Tachicardia Ipotensione Terzo tono Cachessia
Laboratorio	↓ Natriemia ↑ Peptide natriuretico di tipo B ↑ Creatinina Disfunzione epatica Anemia ↓ Colesterolemia
Elettrocardiogramma	Ritardo di conduzione
Radiografia del torace	↑ Rapporto cardiotoracico
Ecocardiogramma	↑ Diametro e volume del ventricolo sinistro ↓ Frazione di eiezione del ventricolo sinistro Comparsa/peggioramento di insufficienza mitralica ↓ Tempo di decelerazione del flusso transmitralico Dilatazione/disfunzione del ventricolo destro
Test da sforzo cardiopolmonare	↓ Minuti di lavoro ↓ Incremento PAS da lavoro ↓ Consumo massimo di ossigeno da lavoro Impossibilità a eseguire test da sforzo
Cateterismo cardiaco	↑ Pressione capillare ↓ Indice cardiaco ↓ Indice di gettata sistolica ↑ Pressione atriale destra

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; PAS = pressione arteriosa sistolica. Le frecce indicano che l'aumento (↑) o la riduzione (↓) del valore di quel parametro ha valore prognostico sfavorevole.

lattia e alle caratteristiche del paziente (età, eziologia di malattia, comorbilità, ecc.). Non esiste una singola variabile che possa definire con accuratezza la prognosi nel singolo paziente, che dovrà essere valutato in maniera integrata, tenendo conto dei parametri clinici e strumentali appropriati al suo caso.

Nei pazienti con *scompenso refrattario*, assumono importanza il profilo emodinamico¹⁶ ed i parametri relativi alla funzione parenchimale (fegato e rene)¹⁷.

Impostazione e conduzione della terapia medica. La trattazione completa dell'argomento esula dagli scopi del presente lavoro. La terapia medica dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ricalca quella dei pazienti con insufficienza cardiaca e si fonda principalmente sull'impiego degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e dei betabloccanti¹⁻⁵. Nei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia dilatativa arruolati nei trial che hanno documentato l'efficacia di queste classi di farmaci, la riduzione del rischio relativo di morte nei trattati rispetto ai controlli è stata rispettivamente 0.80 (intervallo di confidenza 0.62-1.04) e 0.67

(intervallo di confidenza 0.51-0.87)¹. Recentemente, lo studio CHARM ha confermato l'efficacia dell'aggiunta di un bloccante recettoriale dell'angiotensina, il candesartan, nel ridurre l'endpoint combinato (morte o ospedalizzazione per causa cardiovascolare) nei pazienti con insufficienza cardiaca di diversa eziologia¹⁸; questa integrazione terapeutica può essere dunque considerata utile.

Nella *fase iniziale*, ciò che è indispensabile, utile, o superfluo, dipende soprattutto dalle modalità di presentazione del paziente (riscontro occasionale di malattia vs ricovero per scompenso, compromissione del quadro clinico e dei parametri di funzione ventricolare, ecc.). Nei pazienti ricoverati con quadro di congestione, il trattamento diuretico è indispensabile almeno all'inizio; la dose dovrà essere rivalutata dopo il ripristino del compenso. È importante impostare da subito la terapia con ACE-inibitori, e, a risoluzione del quadro congestizio, avviare contestualmente la terapia betabloccante prima della dimissione; in questo modo si possono controllare gli eventuali effetti indesiderati.

Nella *fase cronica*, si possono definire indispensabili (in assenza di controindicazioni o franca intolleranza) i trattamenti di provata efficacia sulla sopravvivenza, utili quelli efficaci sulle ospedalizzazioni e sui sintomi, e superflui quelli che non producono vantaggio né sulla prognosi né sui sintomi. Anche in questo caso, la collocazione delle diverse classi di farmaci può variare in rapporto allo stadio di malattia (Tab. II). Nel paziente stabile, questo significherà ad esempio preferire l'aumento della dose del betabloccante rispetto al proseguimento della terapia con digitale, e ridurre la dose del diuretico a favore di un aumento della dose dell'ACE-inibitore (o dell'aggiunta di un inibitore recettoriale dell'angiotensina II). Un recente trial con defibrillatori impiantabili nei pazienti con insufficienza cardiaca (SCD-HeFT) ha ridimensionato il ruolo dell'amiodarone nella prevenzione della morte improvvisa in questi pazienti¹⁹. Per contro, l'impiego di un antagonista dell'aldosterone (eplerenone) in fase iniziale di malattia, nel contesto dell'infarto miocardico recente²⁰, tenderebbe a suggerire un vantaggio prognostico di questi farmaci anche nei pazienti in classe funzionale non avanzata; questo dato ad oggi non è stato verificato nei pazienti con insufficienza cardiaca determinata da cardiomiopatia dilatativa.

Nei pazienti con *scompenso refrattario*, l'impiego temporaneo di farmaci inotropi può essere indispensabile per risolvere il quadro di bassa portata^{16,21}; lo stesso trattamento è da considerare superfluo e anche potenzialmente pericoloso nei pazienti con quadro prevalentemente congestizio, responsivi alla terapia standard con vasodilatatori e diuretici²². Una minoranza ristretta e selezionata di pazienti con bassa portata persistente o ricorrente può trarre un beneficio sintomatico dall'impiego prolungato o periodico degli inotropi, anche in regime extraospedaliero, con rischi e benefici ancora incerti sulla sopravvivenza^{23,24}. Per il trattamento non farmacologico, si veda la sezione successiva.

Organizzazione del follow-up. Numerose esperienze con diversi modelli organizzativi hanno dimostrato l'utilità di seguire in modo strutturato i pazienti con insufficienza cardiaca, all'interno di programmi coordinati,

finalizzati all'ottimizzazione della terapia farmacologica e all'educazione del paziente a uno stile di vita appropriato e all'autosorveglianza. Il follow-up strutturato permette di raggiungere dosaggi dei farmaci più simili a quelli raccomandati sulla base dei risultati dei trial clinici, e soprattutto di allungare l'intervallo libero tra i ricoveri e, in alcune esperienze, di migliorare la sopravvivenza^{25,26}. Nell'ottica dell'impiego razionale delle risorse a disposizione per l'assistenza sanitaria, è però necessario chiedersi quali siano i contenuti importanti del follow-up e, in particolare, valutare l'appropriatezza dei controlli clinici, strumentali e di laboratorio. Purtroppo, l'attuale sistema di retribuzione delle prestazioni sanitarie tende a valorizzare gli esami strumentali rispetto all'esame clinico e al colloquio con il paziente. Uno schema empirico sui tempi degli esami di laboratorio e strumentali nel follow-up è riassunto nella tabella III.

Nella *fase iniziale*, l'osservazione clinica ravvicinata dei pazienti dimessi dopo un primo episodio di scompenso è fondamentale non solo per ottimizzare la terapia medica, ma anche per verificare la stabilità del paziente e riconoscere precocemente gli eventuali segni di deterioramento. Il monitoraggio degli esami di laboratorio (in particolare degli elettroliti e della funzionalità renale) facilita la regolazione della terapia medica e riduce i rischi di effetti indesiderati da farmaci (ad esempio ipokaliemia da diuretici, iperkaliemia da antagonisti dell'asse renina-angiotensina-aldosterone). Nei pazienti meno compromessi, l'indicazione scritta sulle modalità e sui tempi della titolazione dei farmaci e dei controlli di laboratorio, uniti all'informazione sui segni d'allarme da segnalare, potranno ridurre la necessità di visite. L'elettrocardiogramma è utile a controllare la conduzione atrioventricolare durante la titolazione del betabloccante. L'effetto di rimodellamento inverso ottenibile con la terapia farmacologica si esprime nell'arco di alcuni mesi; il controllo ecocardiografico ravvicinato è dunque nella maggior parte dei casi superfluo, specie nel paziente clinicamente stabile in classe funzionale non avanzata.

Nella *fase cronica*, la tempistica ed i contenuti dei controlli sono dettati dalle condizioni del paziente e dalla sua risposta alla terapia (Tab. III). L'apporto degli esa-

Tabella II. Schema di riferimento per la terapia farmacologica.

Classe NYHA	Terapia per ridurre la mortalità e la morbilità	Terapia per migliorare i sintomi
I	ACE-inibitori, betabloccanti*	Ridurre/sospendere il diuretico
II	ACE-inibitori, betabloccanti*; ARB nei pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori (in aggiunta agli ACE-inibitori per ridurre la morbilità)	Diuretici dell'ansa alla dose minima necessaria per controllare i sintomi congestizi
III	Come classe II + antialdosteronici	Come classe II + digossina; nitrati (+ idralazina**)
IV	Come classe III	Come classe III; terapia e.v. con diuretici, TNG, SNP per scompenso congestizio e/o bassa portata (+ inotropi se inefficacia degli altri trattamenti)

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; SNP = sodio nitroprussiato; TNG = trinitroglicerina. * carvedilolo, bisoprololo, metoprololo; ** farmaco non disponibile in Italia.

Tabella III. Schema di riferimento per i controlli clinico-strumentali.

Visita/esame	Programma
Visita, elettrocardiogramma	Controlli brevi ravvicinati per titolazione betabloccanti Controlli a 1-2 settimane dopo dimissione da ricovero per scompenso Visite a 3, 6, 12 mesi nei pazienti stabili, in rapporto alla classe NYHA Programma personalizzato nei pazienti instabili Contatto telefonico e visite anticipate a richiesta
Laboratorio	
Elettroliti, funzionalità renale	In fase di adeguamento terapeutico (diuretici, ACE-inibitori, ARB, antialdosteronici) Ogni 6 mesi nei pazienti stabili sintomatici 1 volta all'anno in tutti i pazienti In caso di instabilizzazione
Funzionalità epatica	Ogni 6 mesi nei pazienti sintomatici In caso di instabilizzazione
Digossinemia (pazienti in trattamento)	Ogni 6 mesi in tutti i pazienti Ogni 3 mesi nei pazienti con insufficienza renale In caso di instabilizzazione o di modifiche terapeutiche che coinvolgono farmaci che interferiscono con la digossinemia (ad esempio amiodarone, dicumarolici)
Funzione tiroidea	Ogni 6 mesi nei pazienti in trattamento con amiodarone In caso di sospetto clinico di iper/ipotiroidismo
Ecocardiogramma	A 3, 6, 12 mesi dall'avvio della terapia con ACE-inibitori e/o betabloccanti 1 volta all'anno nei pazienti stabili con diametro VS > 70 mm e/o frazione di eiezione < 35% e/o insufficienza mitralica $\geq 3+/4+$ 1 volta ogni 2 anni o più raramente nei pazienti stabili meno compromessi In caso di instabilizzazione (salvo pazienti con ricoveri ricorrenti)
Test da sforzo cardiopolmonare	A conclusione dell'ottimizzazione della terapia nei pazienti in classe NYHA II-IV Qualificazione per l'indicazione a trapianto nei pazienti ambulatoriali 1 volta all'anno nei pazienti in classe NYHA II-IV con severa disfunzione VS Non necessario nei pazienti stabili che eseguono test da sforzo standard ≥ 120 W al cicloergometro

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; VS = ventricolare sinistro/a.

mi strumentali ripetuti nei pazienti clinicamente stabili è generalmente modesto, in particolare se le valutazioni iniziali hanno documentato anche una riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro e un miglioramento della frazione di eiezione. Recentemente, è stato proposto l'impiego del dosaggio del peptide natriuretico per il monitoraggio della stabilità del paziente e della sua risposta alle cure, nonché per il giudizio di raggiungimento del livello terapeutico ottimale¹⁴.

Nei pazienti con *scompenso refrattario*, le modalità di controllo clinico, di laboratorio e strumentale dovranno essere personalizzate sulla base delle caratteristiche del singolo, con una particolare attenzione al monitoraggio della funzione parenchimale¹⁷; la monitoraggio emodinamica è giustificata nei casi più instabili, il cui andamento non è interpretabile o migliorabile con la sola osservazione clinica ed ecocardiografica¹⁶.

Trattamento non farmacologico delle forme avanzate

Rispetto alla moltitudine di pazienti con insufficienza cardiaca, quelli con scompenso avanzato (classe funzionale NYHA III-IV) rappresentano una minoranza; tuttavia la prognosi sfavorevole, la grave limitazione fun-

zionale e, non ultimo, l'impegno assistenziale che questi pazienti richiedono, giustificano l'interesse allo sviluppo di terapie non farmacologiche che possano migliorare la sopravvivenza e/o la qualità di vita. Nei paragrafi che seguono si cercherà di inquadrare brevemente il ruolo di queste terapie nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata determinata da cardiomiopatia dilatativa, allo stato attuale delle conoscenze.

Pacing biventricolare (terapia di resincronizzazione). È noto da tempo che il pacing biventricolare ottiene un beneficio sintomatico nella maggior parte dei pazienti con frazione di eiezione ridotta ($\leq 35\%$) in classe NYHA III o IV, con ritardo di conduzione ventricolare a tipo blocco di branca sinistra²⁷. Gli studi precedenti non avevano documentato un beneficio sulla sopravvivenza²⁸, che è stato invece recentemente dimostrato dallo studio CARE-HF²⁹.

Defibrillatore impiantabile. Recentemente sono stati pubblicati due studi randomizzati che hanno dimostrato una riduzione di mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro trattati con defibrillatore impiantabile in prevenzione primaria^{19,28}. In entrambi gli studi, il vantaggio è risultato simile nei pazienti con cardiomiopatia ischemica o

non ischemica. Nello studio COMPANION²⁸, pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA III o IV e frazione di eiezione $\leq 35\%$ sono stati randomizzati a terapia medica ottimale, terapia medica + stimolazione biventricolare, o terapia medica + stimolazione biventricolare associata a defibrillatore. La mortalità totale a 1 anno è stata del 19% nel gruppo in terapia medica, e del 10.75% nel gruppo trattato anche con defibrillatore e stimolazione biventricolare (rischio relativo 43.4%, $p = 0.002$). Nello studio SCD-HeFT, pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II o III e frazione di eiezione $\leq 35\%$ in terapia medica ottimale (ACE-inibitori nell'85%, betabloccanti nel 69%) sono stati randomizzati a placebo, amiodarone (200-400 mg/die) o impianto di defibrillatore. La mortalità è stata simile nei pazienti assegnati a placebo o amiodarone, e significativamente inferiore nei pazienti che hanno ricevuto il defibrillatore ($p = 0.007$). Ad 1 anno, la mortalità era del 7.2% nel gruppo placebo; la divergenza tra le curve di mortalità si evidenzia dopo 18 mesi. Questi studi suggeriscono l'utilità dell'impianto di defibrillatore in profilassi primaria nella generalità dei pazienti con significativa disfunzione ventricolare sinistra. La ricaduta economica e organizzativa della traduzione operativa dei risultati di questi trial nella pratica clinica è sicuramente pesante. Sarebbe dunque interesse non solo della comunità cardiologica, ma anche degli amministratori della sanità e dei cittadini, migliorare la capacità di identificare i pazienti a rischio per morte aritmica, che possono ricavare il maggior beneficio dall'impianto di un defibrillatore. Di converso, è facilmente comprensibile che non c'è interesse da parte dell'industria a supportare una ricerca finalizzata a restringere l'indicazione all'impianto di un proprio prodotto.

Trapianto cardiaco. Circa il 45% dei trapianti di cuore viene eseguito in pazienti con cardiomiopatia dilatativa; rispetto a quelli con eziologia ischemica, questi pazienti sono generalmente più giovani e hanno una migliore sopravvivenza e una ridotta incidenza di malattia coronarica nel follow-up³⁰. Indipendentemente dall'eziologia, la selezione dei pazienti ai quali il trapianto offre il maggior beneficio prognostico è oggetto di discussione. Fatte salve le esclusioni determinate dalla presenza di controindicazioni e dalla somma di fattori di rischio, in generale il trapianto è ritenuto utile nei soggetti con più grave compromissione, in particolare nei pazienti con dipendenza costante o ricorrente dalla terapia infusione^{15,31,32}. Il vantaggio prognostico è opinabile nei pazienti stabili in terapia orale e, all'opposto, nei pazienti con severa compromissione multiorgano.

Assistenza meccanica al circolo. L'utilizzo dei sistemi di assistenza meccanica al circolo come supporto di medio-lungo periodo in attesa del trapianto cardiaco ha portato a considerarli anche come possibile terapia "definitiva" per i pazienti con scompenso refrattario. Lo

studio randomizzato REMATCH ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità con l'impianto di un sistema pulsatile di assistenza (modello HeartMate) nei pazienti con scompenso refrattario dipendenti dalla terapia infusione e con controindicazioni al trapianto: la sopravvivenza a 2 anni è stata del 21% nel gruppo in terapia medica e del 49% nel gruppo che ha ricevuto l'impianto³³. L'estensione di questa terapia (peraltro applicabile in un sottogruppo selezionato dei pazienti con insufficienza cardiaca grave) è limitata dall'incidenza di complicanze correlate al sistema di assistenza, dai costi e dalla necessità di elevata specializzazione. Pur con i rischi che comporta, l'impianto di un sistema di assistenza meccanica (sia come ponte al trapianto sia come terapia di lungo periodo e, in casi limitati, come supporto temporaneo fino al recupero della funzione cardiaca) può essere realmente salvavita in una quota di pazienti in shock cardiogeno, e utile a migliorare la sopravvivenza di pazienti con scompenso cronico realmente refrattario³⁴. Nella selezione (e nell'indirizzamento ai centri specializzati) dei pazienti per questa procedura, bisogna tenere presente che l'intervento rischia di diventare superfluo, cioè inefficace, nei pazienti con danno epatorenale da bassa portata, specie se di lunga durata.

Conclusioni

Il contesto attuale è caratterizzato da un lato da continui progressi della medicina e da un aumento delle aspettative dei pazienti, dall'altro dalla pressione al contenimento dei costi destinati alla salute. In questo senso è importante riconoscere, nell'ambito dell'offerta di esami diagnostici e di opzioni terapeutiche, cosa è realmente importante e utile per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti, senza rinunciare a investire nella ricerca e nel raffinamento delle nostre capacità diagnostiche e terapeutiche, e a offrire cure anche costose ai pazienti che possono trarne un reale beneficio. Il presente lavoro, intenzionalmente orientato alla pratica clinica e soltanto ad alcuni aspetti dell'argomento, vuole offrire uno schema di riferimento flessibile e aperto alla discussione.

Bibliografia

1. Gavazzi A, De Maria R, Di Lenarda A. Cardiomiopatia dilatativa. In: Santini M, Pede S, Cirrincione V, et al, eds. Trattato di cardiologia. Vol. II. Milano: Excerpta Medica, 2000: 1913-42.
2. Frigerio M. Scompenso cardiaco. In: Savonitto S, ed. Manuale di terapia cardiovascolare. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002: 163-202.
3. Elliott P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart 2000; 84: 106-12.
4. Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European

- Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
 6. 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.
 7. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-36.
 8. Perkan A, Di Lenarda A, Sinagra G. Cardiomiopatia dilatativa: indicazioni e ruolo della biopsia miocardica. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 419-25.
 9. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98.
 10. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
 11. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
 12. Schonberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 249-60.
 13. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
 14. de Deus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-68.
 15. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
 16. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-40.
 17. Gronda EG, Barbieri P, Frigerio M, et al. Prognostic indices in heart transplant candidates after the first hospitalization triggered by the need for intravenous pharmacologic circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 654-63.
 18. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
 19. Grimm W, Alter P, Maisch B. Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Results of MACAS, DEFINITE, and SCD-HeFT. *Herz* 2004; 29: 348-52.
 20. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
 21. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003; 108: 367-72.
 22. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al, for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7.
 23. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 247-53.
 24. Nanas JN, Tsagalou EP, Kanakakis J, et al. Long-term intermittent dobutamine infusion, combined with oral amiodarone for end-stage heart failure: a randomized double-blind study. *Chest* 2004; 125: 1198-204.
 25. Grünig E, Benz A, Mereles D, et al. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 55-62.
 26. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation* 2002; 105: 2861-6.
 27. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90.
 28. Salukhe TV, Francis DP, Sutton R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int J Cardiol* 2003; 87: 119-20.
 29. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF). The effects of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
 30. International Society for Heart and Lung Transplantation. Heart/Lung Transplant Registry. Overall heart and adult heart transplantation statistics. www.isHLT.org/registries/slides.asp
 31. Frigerio M, Gronda EG, Mangiavacchi M, et al. Restrictive criteria for heart transplantation candidacy maximize survival of patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 160-8.
 32. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ* 2000; 321: 540-5.
 33. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
 34. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation* 2003; 108: 3059-63.