- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

Nei pazienti con insufficienza cardiaca il cardioverter-defibrillatore impiantabile ritarda la morte o salva la vita?

Massimo Zoni Berisso, Luigi Delfino, Stefano Viani*

*Divisione di Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova, *Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari, Ospedale Provinciale F. Lotti, Pontedera (PI)*

Key words:
Heart failure; Implantable cardioverter-defibrillator; Left ventricular dysfunction; Sudden cardiac death.

Heart failure is one of the most important public health problems in western countries because of its frequent association with cardiac death and with rehospitalization. Patients with heart failure generally die of sudden arrhythmic death (SD) and progressive pump failure with a SD incidence inversely related to the severity of the underlying heart disease. SD occurs approximately in one half of the patients in New York Heart Association (NYHA) functional classes II-II/III and in one third of those in NYHA classes III/IV-IV, respectively.

In the last decade, numerous studies have shown that the automatic implantable cardioverter-defibrillator (ICD) significantly reduces the incidence of SD in those patients who are identified as being at risk. Unfortunately, little is known on whether the ICD actually prolongs the survival of the subgroup of patients with most severe heart failure. The main reasons for such a paucity of information are the small number of available studies, the unavailability of randomized and controlled investigations and the difficulty in comparing the results of such studies owing to the lack of homogeneity. In patients with severe heart failure, both the perioperative mortality and morbidity related to transvenous ICD implantation are similar to those of patient subgroups with moderate or slight heart failure. The defibrillation threshold at implantation and the frequency of intractable ventricular arrhythmias during follow-up (2% of all ICD implantations) are slightly higher than in the patient subgroup with moderate or no heart failure.

In the patient subgroup with severe heart failure or with a very poor left ventricular function, ICD implantation is unable to prolong the 1- and 2-year survival despite a clear reduction in the incidence of SD. On the other hand, in the patient subgroup with moderate left ventricular dysfunction, ICD implantation prolongs survival and reduces the incidence of SD. No information is available regarding the primary prevention of SD in patients with heart failure.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 36-44)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 28 agosto 2001; accettato il 17 settembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Zoni Berisso

Divisione di Cardiologia
E.O. Ospedali Galliera
Via Volta, 8
16128 Genova
E-mail:
zoni.berisso@galliera.it

Introduzione

L'insufficienza cardiaca rappresenta uno dei più importanti problemi di salute pubblica nei paesi ad elevato sviluppo economico e sociale, con dimensioni in continua crescita a causa del progressivo incremento della popolazione anziana e dell'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da malattie degenerative croniche[1-7]. Poiché questa condizione morbosa è gravata da un alto tasso di mortalità e morbilità, una più efficace prevenzione delle cause della malattia e una migliore cura delle sue complicanze è auspicabile al fine, non solo di migliorare il decorso clinico dei pazienti, ma anche di ridurre il peso economico/gestionale che grava sui sistemi sanitari[8,9].

L'elevata mortalità che si osserva nei pazienti con insufficienza cardiaca è prevalentemente dovuta a scompenso cardiaco o a morte cardiaca improvvisa (MI), con una frequenza di comparsa di quest'ultima inversamente proporzionale alla gravità della malattia stessa. Infatti, tra i pazienti in classe funzionale NYHA II o con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) > 35%, che mostrano una mortalità globale annua dell'1-7%, oltre la metà dei decessi è classificabile come improvvisa, mentre tra quelli in classe III-IV/IV o con FEVS ≤ 20%, in cui la mortalità globale annua varia tra il 9 e il 30%, la frequenza della MI si riduce a circa un terzo di tutti i decessi (Tab. I)[3,4,10-19]. Anche la morbilità per insufficienza cardiaca è elevata e legata prevalentemente ad anomalie della funzione di pompa o a disturbi del ritmo. In Italia circa un quinto di tutti i ricoveri ospedalieri è riconducibile a questa condizione morbosa: di questi, due terzi avvengono per riacutizzazione dello scompenso cardiaco e un quinto per comparsa di aritmie ventricolari complesse[8,9]. Dai dati appena esposti emer-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

Tabella I. Mortalità globale e morte improvvisa per anno in pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione di pompa.

	Mortalità globale (%)	Morte improvvisa (%)
Classe NYHA II	1-5	0.5-2
Classe NYHA III-IV	9-30	4-19
FEVS > 35%	5-7	2-4
FEVS ≤ 35%	9-15	3-8
FEVS ≤ 20%	29-30	6-13

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

ge, pertanto, che nei pazienti con insufficienza cardiaca la MI e i ricoveri ospedalieri dovuti a tachiaritmie ventricolari gravano in modo significativo sul decorso clinico della malattia. Purtroppo la loro prevenzione e cura, specialmente nei pazienti con grave scompenso cardiaco, rappresentano un problema non ancora risolto.

Negli anni passati è stato dimostrato che il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) è il mezzo terapeutico più efficace per il trattamento delle tachiaritmie ventricolari letali o potenzialmente letali, indipendentemente dal tipo di patologia cardiaca sottostante[20-31]. Non sempre, però, nella pratica clinica, alla riduzione o all'abolizione di una causa di morte corrisponde automaticamente un prolungamento della sopravvivenza[32]. Tale considerazione può essere sicuramente estesa anche ai pazienti con insufficienza cardiaca, in particolare a quelli con la forma più grave della malattia. Infatti, proprio questo sottogruppo di pazienti non solo mostra un numero di eventi fatali aritmici più basso di quello di soggetti con insufficienza cardiaca lieve-moderata, ma anche un potenziale maggior rischio di complicanze sia cardiache che extracardiache. Purtroppo la letteratura poco ci aiuta a chiarire la reale efficacia dell'ICD nei pazienti con differente grado di insufficienza cardiaca in termini di prolungamento della sopravvivenza. Infatti gli studi pubblicati su questi argomenti sono scarsi, generalmente di piccole dimensioni, non randomizzati né controllati e con risultati difficilmente confrontabili. Quasi nulla si sa, infine, sull'efficacia dell'ICD nella prevenzione primaria della MI nei pazienti con tachiaritmie ventricolari complesse spontanee, poiché i pochissimi studi disponibili sono di piccole dimensioni e con importanti limiti metodologici[24,30].

In questa breve esposizione si cercherà di stabilire in quali pazienti con insufficienza cardiaca e in quale maniera l'ICD può modificare il decorso clinico della malattia.

Cause di morte cardiaca improvvisa in relazione al grado di insufficienza cardiaca: considerazioni sulle potenziali capacità terapeutiche del cardioverter-defibrillatore impiantabile

L'accurata identificazione delle cause della MI è un problema di cruciale importanza per la programmazione di un'adeguata terapia preventiva. Attualmente la MI si definisce come una morte naturale, inattesa, che compare entro 1 ora dall'inizio dei sintomi[33]. Con questa definizione, che deriva dalle esperienze delle unità mediche di emergenza sul territorio, dai risultati di studi basati sulla documentazione elettrocardiografica del ritmo cardiaco durante l'evento fatale e dal confronto di dati clinici, strumentali ed anatomo-patologici di pazienti deceduti in modo improvviso, si identifica un tipo di morte generalmente dovuta ad un'aritmia. Aritmia che differisce per tipo e frequenza di comparsa in funzione della gravità della malattia cardiaca sottostante[15,16,34-42]. Infatti, in popolazioni non selezionate per grave insufficienza cardiaca o grave disfunzione di pompa, essa è rappresentata nel 60-80% dei casi da una tachiaritmia ventricolare (tachicardia/fibrillazione) e solo nel 15-20% da bradiaritmie (arresto sinusale, blocco atrioventricolare completo). Nel rimanente 4-7% la MI è dovuta a dissociazione elettromeccanica[15,16,34-39]. Mentre in popolazioni con elevato grado di insufficienza cardiaca (classe NYHA III/IV-IV) o di disfunzione di pompa (FEVS ≤ 25%) tale aritmia è rappresentata solo in circa il 40% dei casi da una tachiaritmia ventricolare, il 40% è costituito da bradiaritmie, mentre nel rimanente 20% la morte è dovuta a dissociazione elettromeccanica[41,42].

Questi dati suggeriscono che nei pazienti con insufficienza cardiaca e/o disfunzione di pompa l'ICD dovrebbe svolgere il suo compito di prevenzione della MI in misura e con modalità (antitachicardica o antibradicardica) differenti, in rapporto al grado di disfunzione cardiaca sottostante. Infatti, nel sottogruppo di pazienti con grave insufficienza cardiaca, esso dovrebbe esplicare il suo effetto antitachicardico in un numero sicuramente minore di casi rispetto a quello con insufficienza lieve-moderata, mentre l'effetto antibradicardico dovrebbe manifestarsi in una percentuale più elevata. Da un semplice punto di vista teorico, quindi, in qualsiasi condizione clinica ci si venga a trovare tra quelle appena citate, l'uso dell'ICD dovrebbe rivelarsi una soluzione terapeutica indubbiamente vincente poiché una minor utilizzazione della funzione antitachicardica verrebbe comunque controbilanciata da una maggiore utilizzazione della funzione antibradicardica e viceversa. Queste considerazioni, però, valgono a condizione che le bradiaritmie che si osservano durante l'evento terminale siano in realtà turbe del ritmo sensibili alla terapia elettrica e non aritmie non più trattabili con tale provvedimento poiché espressione di una sottostante dissociazione elettromeccanica causata, come spesso accade in tali pazienti, da estese aree di ischemia acuta o da potenti riflessi cardio-vasoinibitori[15,43-48]. Una conferma indiretta di tali supposizioni sembra venire ancora una volta dall'esperienza delle unità di terapia intensiva mobili che mostrano una sopravvivenza > 70% tra i pazienti rianimati in presenza di tachiaritmie ventricolari e solo dell'8-10% tra quelli sottoposti a rianimazione in presenza di bradiaritmie[38,39].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

Sulla base delle considerazioni appena esposte e di un semplice calcolo teorico si può pertanto supporre che, nella migliore delle ipotesi, l'ICD dovrebbe essere un efficace provvedimento terapeutico nel 45-50% dei pazienti con insufficienza cardiaca lieve-moderata (tachiaritmie ventricolari + bradiaritmie ≅ 95% delle cause di MI; MI = 50% delle morti totali) e in circa un terzo di quelli affetti da una forma più grave (tachiaritmie ventricolari + bradiaritmie ≅ 80% delle cause di MI; MI = 40% delle morti totali). Poiché secondo l'assioma suggerito da Fogoros – "in una data popolazione di pazienti seguiti per un certo periodo di tempo, la probabilità che l'ICD prolunghi significativamente la sopravvivenza è tanto maggiore quanto più alto è il rischio di MI aritmica rispetto a tutte le altre cause di morte in combinazione"[32] – si potrebbe ipotizzare, già *a priori* (almeno nel caso della prevenzione primaria della MI), una ridotta capacità dell'ICD di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con grave insufficienza cardiaca o grave disfunzione di pompa.

Mortalità e morbilità perioperatoria per impianto di cardioverter-defibrillatore: efficacia in acuto, a breve e lungo termine

L'impianto di un ICD, come tutte le procedure invasive, può presentare un rischio di complicanze intra e postoperatorie tra cui la morte. Poiché questo rischio tende ad aumentare con la gravità della malattia cardiaca sottostante, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca l'efficacia complessiva dell'ICD sia a breve che a lungo termine potrebbe essere significativamente ridotta.

L'impianto dell'ICD è andato incontro negli anni ad una rapida ed importante riduzione delle complicanze peri e postoperatorie in seguito al notevole miglioramento dei materiali disponibili e all'affinamento delle tecniche chirurgiche utilizzate. Infatti, le prime esperienze di impianto basate sulla tecnica sterno/toracotomica-epicardica hanno fatto registrare complicanze mortali intraoperatorie in circa il 5% dei casi; tale frequenza, però, si è nettamente ridotta (circa 2%) con il successivo uso della tecnica non toracotomica/endoepicardica e si è ulteriormente ridotta allo 0.1-0.2% dei giorni nostri in seguito all'uso della tecnica pettorale/endocardica[47,49]. In particolare, con quest'ultima tecnica la percentuale di successo di un impianto, indipendentemente dal grado di insufficienza cardiaca, sfiora il 100%, mentre la mortalità perioperatoria nei pazienti con insufficienza cardiaca grave o con FEVS ≤ 20% è limitata allo 0.6%. Questo tasso, sebbene lievemente più elevato rispetto a quello riscontrabile nei pazienti senza insufficienza cardiaca o con forma lieve-moderata, non raggiunge comunque un livello tale da produrre una differenza significativa[50].

La mancanza di un rapporto con il grado di insufficienza cardiaca è anche riscontrabile nel caso delle complicanze operatorie e perioperatorie non fatali quali infezioni, lesioni vascolari, pneumotorace, tromboembolie, ecc.[47,49,51]. Al contrario, nei pazienti con maggior grado di insufficienza cardiaca o di disfunzione di pompa, per la presenza di una maggiore massa cardiaca e di un maggior grado di fibrosi interstiziale (fattori che alterano la distribuzione dei gradienti di voltaggio prodotti dallo shock elettrico), la soglia di defibrillazione all'impianto è modestamente ma significativamente più alta. Questa differenza, tuttavia, non sembra associata, o solo in minima misura, ad un successivo ulteriore incremento della soglia in grado di determinare una significativa riduzione dell'efficacia dell'ICD nel tempo[47,51]. La soglia di defibrillazione, infatti, si mantiene entro i limiti massimi di energia erogabile nel 92-98% dei casi, dato sostanzialmente sovrapponibile a quello che si riscontra nei pazienti senza insufficienza cardiaca o con insufficienza lieve-moderata[43,49,52]. Purtroppo, i dati della letteratura sono scarsi anche per quest'ultimo argomento poiché, negli studi disponibili, i valori della soglia di defibrillazione non sono stati valutati nel tempo in modo prospettico e in base al differente grado di insufficienza cardiaca o disfunzione di pompa. Nonostante ciò si può ritenere ragionevole ipotizzare che, nei pazienti con maggior grado di insufficienza cardiaca o deficit di pompa, il valore medio di soglia di defibrillazione possa mantenersi più elevato rispetto a quelli senza. Ciò come conseguenza di una più alta probabilità di: 1) variazioni dell'interfaccia elettrodo-cuore secondarie a fenomeni locali (maggiore fibrotizzazione perielettrodica, maggiore estensione di zone necrotiche, rapidi e diffusi processi degenerativi come nella displasia aritmogena del ventricolo destro); 2) problemi elettrici secondari a processi patologici morfofunzionali generalizzati (nuove lesioni necrotiche polidistrettuali, lesioni funzionali miocellulari successive a ripetuti e ravvicinati shock elettrici, distensione miocellulare acuta, abnorme aumento della massa cardiaca); 3) uso di farmaci antiaritmici. Tra questi, una particolare importanza clinica riveste il rapido aumento di soglia fino alla perdita dell'efficacia dello shock (da ipoperfusione tessutale o da "stupore elettrico cellulare") successivo a ripetuti e ravvicinati interventi dell'ICD per episodi subentranti di tachiaritmia ventricolare (cosiddetta "tempesta elettrica"). Questo fenomeno, che si riscontra in circa il 2% dei pazienti con ICD e che rappresenta la causa più frequente di MI, sembra più comunemente associato a bassi valori di FEVS (media ≈ 25%)[43,44,53-56]. Ciò dimostra che in una non trascurabile parte di pazienti con grave disfunzione di pompa (non sono disponibili dati che si riferiscano più specificamente al grado di insufficienza cardiaca) l'ICD, pur funzionando correttamente, non è in grado di interrompere aritmie in altre condizioni facilmente trattabili[43,44,53,54].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

Sopravvivenza dopo impianto di cardioverter-defibrillatore nei pazienti con differente grado di insufficienza cardiaca e/o disfunzione di pompa

Come già segnalato, l'esiguità dei dati disponibili e i limiti metodologici degli studi fino ad ora eseguiti non consentono di trarre conclusioni definitive sulla capacità dell'ICD di modificare la sopravvivenza dei pazienti con differente grado di insufficienza cardiaca. Nella maggioranza dei casi, infatti, questi studi sono osservazionali, retrospettivi, non controllati, non randomizzati, di prevenzione secondaria e con risultati difficilmente comparabili a causa della loro disomogeneità. Pertanto, nella quasi totalità dei lavori, i dati sulla sopravvivenza possono essere confrontati esclusivamente con quelli ricavati da studi osservazionali eseguiti nel passato che, peraltro, si riferiscono a pazienti con insufficienza cardiaca, ma senza indicazione all'impianto di ICD.

Allo scopo di ridurre quanto più possibile il rischio di introdurre ulteriori errori nella valutazione dei risultati, da questa revisione sono stati esclusi tutti gli studi in cui il numero dei pazienti arruolati è < 20. L'analisi in dettaglio ha consentito di raggruppare i suddetti lavori in quattro gruppi.

Nel primo gruppo, costituito da quattro studi osservazionali, vengono riportate le percentuali di sopravvivenza a 1 e 2 anni di un totale di 1387 pazienti sottoposti a impianto di ICD per tachiaritmie ventricolari maligne, suddivisi in base alla classe funzionale NYHA di appartenenza o alla FEVS. Da questi studi emerge che, nel sottogruppo di pazienti in classe funzionale NYHA II o con FEVS compresa tra 20 e 40%, la mortalità sia totale che improvvisa, a 1 e 2 anni dall'impianto, sono minori nei pazienti con ICD rispetto a quelli appartenenti a popolazioni storiche di controllo. Al contrario, nei pazienti in classe funzionale NYHA III o con FEVS < 30%, nonostante la frequenza della MI a 1 e 2 anni sia sicuramente minore di quella osservata in simili popolazioni storiche di riferimento, la mortalità totale non sembra differire in modo sostanziale (Tabb. I e II)[51,57-59].

Nel secondo gruppo composto da due studi retrospettivi, non randomizzati né controllati, per un totale di 519 pazienti in lista di attesa di trapianto cardiaco e in classe funzionale NYHA III-IV, è stata confrontata la mortalità totale e la frequenza di MI di tre differenti sottogruppi di pazienti: 1) trattati con ICD per tachiaritmie ventricolari maligne, 2) con tachiaritmie ventricolari complesse o arresto cardiaco (minima percentuale) non trattati con ICD, e 3) senza tachiaritmie ventricolari maligne. In ognuno dei due studi i sottogruppi di pazienti sono omogenei per classe funzionale NYHA e FEVS media. I risultati appaiono sostanzialmente sovrapponibili a quelli del gruppo precedente. Infatti, a 1 e 2 anni dall'impianto, nonostante nei pazienti con ICD sia documentabile un'importante riduzione della MI (statisticamente significativa soltanto nello studio di Sweeney et al.[60]), la mortalità totale è sostanzialmente sovrapponibile sia a quella osservata nei pazienti non trattati con ICD che a quella dei gruppi storici di riferimento (Tabb. I e III)[60,61]. È tuttavia da tenere presente che in entrambi i lavori vengono confrontati sottogruppi formati da un numero di pazienti molto sbilanciato e che nel lavoro di Grimm et al.[61] circa la metà dei pazienti è stata sottoposta a trapianto cardiaco dopo un follow-up medio di soli 4 mesi. Ciò potrebbe aver modificato la storia clinica dei soggetti esaminati.

Nel terzo gruppo, composto da due soli lavori prospettici, randomizzati e controllati, vengono riferiti i dati riguardanti 809 pazienti con tachiaritmie ventricolari maligne, selezionati non sulla base della classe funzionale NYHA, ma esclusivamente della FEVS. Anche in questi due studi i valori di FEVS discriminanti non sono sovrapponibili per cui i dati ottenuti non sono assimilabili. Nel primo studio (AVID-Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)[62] appare che nel sottogruppo di pazienti con più grave disfunzione di pompa (FEVS ≤ 20%) la mortalità totale a 1 e 2 anni non differisce in modo significativo tra quelli trattati con ICD o sottoposti a terapia medica antiaritmica (amiodarone, sotalolo) (anche se è evidente un trend in favore dell'ICD), mentre in quelli con disfunzione modera-

Tabella II. Efficacia del cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione di pompa.

	N. pazienti	Classe NYHA	FEVS (%)	Morte totale (%)		MI (%)	
				1 anno	2 anni	1 anno	2 anni
Trappe et al.[57]	151	II	–	5.5	10	–	3
	209	II/II-III	–	15	25	2	6
Narasimhan et al.[51]	321	II (63%)	20-40	7	10	1	2
	117	II (83%)	< 20	7.5	17	2	4
Mehta et al.[58]	64	–	≥ 30	6	12	4	4
	64	–	< 30	27	36	7	7
Bocker et al.[59]	286	II	42 ± 14	5	10	1.2	2.5
	175	III	No SC	7.3	17	2	8
			SC	23	30	4.5	7.5

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI = morte cardiaca improvvisa; SC = scompenso cardiaco. * = $p < 0.05$.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

Tabella III. Efficacia del cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti in lista di trapianto cardiaco.

	N. pazienti	Classe NYHA (mediana)	FEVS (%)	Morte totale (%)		MI (%)	
				1 anno	2 anni	1 anno	2 anni
Sweeney et al.[60]	59	3.2	18 ± 9	28	36	9*	15*
	53	3.5	18 ± 7	41	56	35*	43*
	179	3.5	19 ± 10	27	44	16	29*
Grimm et al.[61]	21	3.1	17 ± 4	5	–	0	–
	37	3.3	15 ± 6	23	–	16	–

Abbreviazioni come in tabella II. * = $p < 0.05$.

ta/grave (FEVS compresa tra 20 e 34%) l'ICD riduce significativamente la mortalità totale. Nessuna differenza è riscontrabile invece per i pazienti con FEVS > 35%. Nel secondo studio (MADIT-Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)[63], al contrario, si evidenzia una significativa maggiore efficacia dell'ICD rispetto alla terapia medica solo nei pazienti con FEVS < 26% (Tab. IV)[62,63]. Non conoscendo, però, la storia dei pazienti con FEVS compresa tra 21 e 26% non è possibile stabilire quanto il decorso clinico di tali pazienti possa aver influenzato quello dell'intero sottogruppo. A questa considerazione sembra necessario aggiungere anche che la numerosità dei due sottogruppi è bassa (46 e 56 rispettivamente) e che non è nota la terapia dei pazienti rapportata al valore della FEVS (l'uso più frequente di betabloccanti o antiaritmici della I classe potrebbe averne influenzato il decorso clinico).

I risultati dello studio MADIT sembrano tuttavia parzialmente confermati da quelli dello studio CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)[64], unico lavoro appartenente al quarto gruppo (comprendente 659 pazienti con tachiaritmie ventricolari maligne, randomizzati a terapia elettrica o medica), in cui il maggior vantaggio in termini di sopravvivenza sembra riguardare esclusivamente i pazienti con età ≥ 70 anni, in classe funzionale NYHA III-IV e con FEVS ≤ 35%. Anche in questo studio, purtroppo, non vengono fatte ulteriori analisi di sottogruppi sulla base del grado di disfunzione di pompa o insufficienza cardiaca.

L'analisi in dettaglio dei dati appena esposti sembra, quindi, non solo confermare le perplessità già precedentemente segnalate sulla possibile efficacia dell'ICD nella prevenzione primaria della MI nei pazienti con grave insufficienza cardiaca, ma anche ampliare i dubbi sull'utilità dell'ICD persino nella prevenzione secondaria. Infatti, se da questi dati appare ragionevole desumere che l'ICD è utile nel ridurre l'incidenza della MI e nell'allungare la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca lieve-moderata, incertezza ancora persiste sulla sua efficacia nei pazienti con grave insufficienza cardiaca. Ciò ancor più perché negli studi AVID, MADIT e CIDS (gli unici randomizzati e controllati) la suddivisione in sottogruppi sulla base dei valori della FEVS è frutto di un'analisi *post hoc* che non appartiene al disegno originale dello studio.

Ulteriori studi, metodologicamente corretti, sono necessari per giungere ad una conclusione del problema.

Considerazioni sullo stato attuale delle conoscenze e prospettive future

Al momento attuale, quindi, nel complesso contesto della prevenzione della MI nei pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione di pompa, almeno due domande rimangono ancora senza una sicura risposta. La prima riguarda l'utilità clinica dell'ICD nella preven-

Tabella IV. Efficacia del cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti con differente grado di disfunzione di pompa.

Studio	N. pazienti	FEVS (%)	Terapia	Mortalità totale (%)	
				1 anno	2 anni
MADIT[63]	46	< 26	Farmaci antiaritmici*	24.5	43
			ICD*	4.5	10
	56	26-35	Farmaci antiaritmici	15	20
			ICD	3	15
AVID[62]	140	≤ 20	Farmaci antiaritmici	27	36
			ICD	18	28
	473	20-34	Farmaci antiaritmici*	20	28
			ICD*	11	17

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile. * = $p < 0.05$.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

zione secondaria della MI nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o grave disfunzione di pompa. La seconda riguarda l'utilità clinica dell'ICD nella prevenzione primaria della MI nei pazienti con insufficienza cardiaca. Esistono progetti al riguardo? Esistono studi già in corso?

Nel primo caso l'incertezza sull'efficacia dell'ICD sembra destinata a non essere superata a breve termine poiché, al momento, non sono in corso né sembrano in fase di avvio studi specifici sull'argomento. Noi riteniamo estremamente necessaria una risposta sicura a questa domanda, poiché l'uso dell'ICD in questi pazienti potrebbe portare a costi estremamente elevati per i sistemi di assistenza sanitaria in assenza di sicuri vantaggi. Tra l'altro il problema si potrebbe ulteriormente ampliare e complicare se l'uso dei dispositivi di assistenza ventricolare sinistra nei pazienti in attesa di trapianto cardiaco (trattamento fino ad oggi poco diffuso) venisse esteso ad un maggior numero di soggetti.

Nel secondo caso, invece, le prospettive sembrano più favorevoli poiché sono già in corso due studi multicentrici, prospettici, randomizzati e controllati. Partendo dalla semplice constatazione che nei pazienti con insufficienza cardiaca la stratificazione prognostica del rischio di MI è inaffidabile[17,19,46,65-67], in entrambi gli studi l'arruolamento dei pazienti è stato previsto sulla base della classe funzionale NYHA di appartenenza e/o del valore della FEVS. Infatti nel primo, lo SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)[68], vengono arruolati esclusivamente pazienti in classe NYHA II-III e con FEVS < 36%, randomizzati in tre bracci: terapia convenzionale, terapia convenzionale + amiodarone, terapia convenzionale + ICD. Nel secondo, il MADIT II[69] vengono arruolati pazienti con pregresso infarto miocardico, tachicardia ventricolare non sostenuta e FEVS < 30%. Nonostante alcuni limiti metodologici (esclusione di pazienti in classe NYHA IV nel primo; esclusione di pazienti con insufficienza di pompa non ischemica nel secondo)[68-70] e nonostante il rischio di trovare nuove indicazioni all'ICD gravate da un alto rapporto costo-efficacia[71], questi studi potrebbero fornire dati estremamente importanti non solo da un punto di vista clinico, ma anche eziopatogenetico. Infatti, analizzando sistematicamente le tracce dei potenziali endocavitari memorizzate dagli ICD, potrebbero essere meglio comprese le cause, spesso solo ipotizzate, della MI nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Conclusioni

I risultati degli studi fino ad ora pubblicati ci consentono di affermare che, nei pazienti con insufficienza cardiaca di qualsiasi grado, l'impianto di un ICD non presenta alcun rischio aggiuntivo di mortalità/morbilità perioperatoria. La capacità di interrompere le tachiaritmie ventricolari sembra invece ridursi, sebbene di poco e non in modo significativo, in presenza di un elevato grado di insufficienza cardiaca a causa della maggiore entità del danno anatomico sottostante e della maggior propensione a sviluppare complicanze ischemiche o emodinamiche spesso irreversibili. Pur in mancanza di studi specifici randomizzati e controllati, sembra che l'ICD sia in grado di ridurre la mortalità aritmica in tutti i pazienti con storia di tachiaritmie ventricolari, indipendentemente dal livello di insufficienza cardiaca, e di prolungare la sopravvivenza solo in quelli con insufficienza cardiaca moderata-grave (classe NYHA II-III o FEVS compresa tra 20 e 35%). In quelli con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III/IV-IV) o grave disfunzione di pompa (FEVS ≤ 20%) o candidati a trapianto cardiaco il vantaggio in termini di prolungamento della sopravvivenza non sembra sicuramente superiore a quello ottenuto con la somministrazione della migliore terapia medica con o senza aggiunta di amiodarone. In questo sottogruppo l'indicazione all'ICD dovrebbe essere valutata caso per caso e solo a scopo di profilassi secondaria per tachiaritmie letali o potenzialmente letali. L'ICD non sembra, invece, più efficace dell'amiodarone o del sotalolo nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe NYHA II) o con lieve-moderata disfunzione di pompa (FEVS > 35%).

Riassunto

Lo scompenso cardiaco è uno dei più importanti problemi di salute pubblica nei paesi occidentali a causa della frequente associazione con morte cardiaca e riospedalizzazioni. I pazienti affetti da insufficienza cardiaca muoiono prevalentemente per morte cardiaca improvvisa (MI) o per progressiva disfunzione di pompa. L'incidenza di MI in questi pazienti è inversamente correlata alla severità della sottostante malattia cardiaca. La MI si verifica in circa la metà dei pazienti in classe funzionale NYHA II-II/III ed in un terzo di quelli in classe funzionale NYHA III/IV-IV. Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato che il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) riduce significativamente l'incidenza di MI nei pazienti identificati a rischio. Sfortunatamente, non è stato ancora chiarito se l'ICD prolunga realmente la sopravvivenza del sottogruppo di pazienti con più grave insufficienza cardiaca. Le principali ragioni di questa incertezza sono: il piccolo numero di studi disponibili, la mancanza di studi controllati e la difficoltà di confrontare i risultati di tali studi a causa della loro disomogeneità. Da questi studi appare tuttavia che: 1) sia la mortalità che la morbilità perioperatoria correlate con l'impianto dell'ICD sono simili a quelle dei sottogruppi di pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata, 2) la soglia di defibrillazione all'impianto e la frequenza di tachiaritmie ventricolari intrattabili che compaiono durante il follow-up (2% di tutti gli impianti di ICD) sono leggermente più alte nel sottogruppo di pazienti con più grave malattia cardiaca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

In pazienti con insufficienza cardiaca grave o con funzione ventricolare sinistra particolarmente ridotta, l'ICD non sembra prolungare significativamente la sopravvivenza ad 1 e 2 anni nonostante una riduzione dell'incidenza di MI. Nel sottogruppo con disfunzione ventricolare sinistra moderata l'impianto di ICD prolunga la sopravvivenza e riduce l'incidenza di MI. Nessuna informazione è disponibile sulla prevenzione primaria della MI in pazienti con insufficienza cardiaca.

Parole chiave: Cardioverter-defibrillatore impiantabile; Disfunzione ventricolare sinistra; Insufficienza cardiaca; Morte improvvisa.

Bibliografia

1. Armstrong PW, Moe GW. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. Circulation 1993; 88: 2941-52.
2. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998; 98: 1184-91.
3. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet 1997; 350: 1417-24.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
5. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am J Public Health 1994; 84: 20-8.
6. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Roberts R, Timmis AD. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. BMJ 1993; 307: 349-53.
7. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-25.
8. EARISA. Studio sulla Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmie. G Ital Cardiol 1997; 27 (Suppl 2): 3-39.
9. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. Eur Heart J 1997; 18: 1457-64.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
11. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
12. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
13. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344: 493-8.
14. DEFIBRILAT Study Group. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. Am J Cardiol 1991; 68: 545-6.
15. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. Circulation 1982; 65: 457-64.
16. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, et al. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (The Cardiac Arrhythmia Pilot Study). Am J Cardiol 1989; 63: 1-6.
17. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al, on behalf of the PROMISE (Prospective Randomised Milrinone Survival Evaluation) Investigators. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. Circulation 2000; 101: 40-6.
18. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI24-VI31.
19. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. Am J Cardiol 1990; 65: 421-43.
20. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781-8.
21. Morganroth J, Goin JE. Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias. A meta-analysis. Circulation 1991; 84: 1977-83.
22. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 527-32.
23. Zipes DP. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. Am J Cardiol 1987; 59: 26E-31E.
24. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
25. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102: 748-54.
26. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 365-73.
27. Priori SG, Paganini V, Boccalatte L, Schwartz PJ. Idiopathic ventricular fibrillation: from a collection of clinical cases to a prospective evaluation. The U-CARE Steering Committee. Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe. G Ital Cardiol 1995; 25: 149-58.
28. Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. Am Heart J 1994; 127: 1151-8.
29. The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.
30. Moss AJ, Hall J, Cannom DS, for the 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.
31. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, for the CIDS Investigators. Canadian Implantable Defibrillator Study: a random-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

ized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.
32. Fogoros RN. Impact of the implantable defibrillator on mortality: the axiom of overall implantable cardioverter-defibrillator survival. Am J Cardiol 1996; 78 (Suppl 5A): 57-61.
33. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death in heart disease. In: Braunwald E, ed. A textbook of cardiovascular medicine. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 756-89.
34. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. Circulation 1996; 93: 519-24.
35. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data of 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-9.
36. Zoni Berisso M, Cavallini A, Iannetti M. Sudden death during continuous Holter monitoring out of hospital after nitroglycerin assumption. Am J Cardiol 1984; 54: 677-9.
37. Roelandt J, Klootwijke P, Lubsen J, Janse MJ. Sudden death during long-term ambulatory monitoring. Eur Heart J 1984; 5: 7-20.
38. Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman L, Conde CA, Castellanos A. Survivors of prehospital cardiac arrest. JAMA 1982; 247: 1485-90.
39. Stults KR, Brown DD, Schug VL, Bean JA. Prehospital defibrillation performed by emergency medical technicians in rural communities. N Engl J Med 1984; 310: 219-23.
40. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE and the Multicenter Post Infarction Research Group. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 8-15.
41. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. Circulation 1989; 80: 1675-80.
42. Kempf FC, Josephson ME. Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. Am J Cardiol 1984; 53: 1577-82.
43. Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, Baga JJ, Schuger CD, and participating Investigators. Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: clinical context, arrhythmic events and device responses. J Am Coll Cardiol 1998; 33: 24-32.
44. Guarneri T, Levine JH, Griffith LSC, Veltri EP. When "sudden cardiac death" is not so sudden: lesson from the automatic implantable defibrillator. Am Heart J 1988; 115: 205-7.
45. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. Circulation 1985; 72: 681-5.
46. Paker M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation 1992; 85 (Suppl I): 50-6.
47. Dorian P, Connolly S, Yusuf S. The impact of left ventricular dysfunction on outcomes with the implantable defibrillator. Am Heart J 1994; 127: 1159-63.
48. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Haerne TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. Ann Emerg Med 1990; 19: 179-86.
49. Zipes DP, Roberts D. Results of the international study of the implantable pacemaker cardioverter-defibrillator: a comparison of epicardial and endocardial lead system. The Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator Investigators. Circulation 1995; 92: 59-65.
50. Steinhaus DM, Foley L, Knoll K, and Participating PCD Investigators. Non-thoracotomy defibrillator systems: who is a candidate? (abstr) Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16: 896.
51. Narasimhan C, Dhala A, Axtell K, et al. Comparison of outcome of implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with severe versus moderately severe left ventricular dysfunction secondary to atherosclerotic coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 80: 1305-8.
52. Heisel A, Neuzner J, Himmrich E, et al. Safety of antitachycardia pacing in patients with implantable cardioverter-defibrillators and severely depressed ventricular function. Pacing Clin Electrophysiol 1995; 18 (Suppl II): 137-41.
53. Credner SC, Klinggenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser H. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillator. Incidence, management and prognostic implications. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1909-15.
54. Li H, Axtell K, Biehl M, et al. Sudden death with implantable cardioverter-defibrillators. Am Heart J 1996; 132: 986-8.
55. Osswald S, Trouton TG, O'Nunain SS, Holden HB, Ruskin JN, Garan H. Relation between shock-related myocardial injury and defibrillation efficacy of monophasic and biphasic shocks in a canine model. Circulation 1994; 90: 2501-9.
56. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. Circulation 1996; 93: 753-62.
57. Trappe HJ, Wenzlaff P, Pfitzner P, Fieguth HG. Long-term follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillators and mild, moderate, or severe impairment of left ventricular function. Heart 1997; 78: 243-9.
58. Mehta D, Saksena S, Krol RB, et al. Device use patterns and clinical outcome of implantable cardioverter-defibrillator in patients with moderate and severe impairment of left ventricular function. Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16 (Part II): 179-85.
59. Bocker D, Bansch D, Heineeke A, et al. Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator in patients with and without heart failure. Circulation 1998; 98: 1636-43.
60. Sweeney MO, Ruskin JN, Garan H, et al. Influence of the implantable cardioverter-defibrillator on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation. Circulation 1995; 92: 3273-81.
61. Grimm M, Wieselthaler G, Avantessian R, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillators on mortality among patients on the waiting list for heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 532-9.
62. Domanski MJ, Saksena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1090-5.
63. Moss A. Implantable cardioverter-defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. Circulation 2000; 101: 1638-40.
64. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M, on behalf of the CIDS Investigators. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. The Canadian Implantable Defibrillator Study. Circulation 2000; 101; 1660-4.
65. Ansalone G, Giannantoni P, Santini M. Stratificazione e prevenzione del rischio aritmico nella cardiopatia dilatativa non ischemica. G Ital Cardiol 1998; 28: 1288-302.
66. Sinagra GF, Di Lenarda A, Gortan A, et al. Individuazione dei soggetti a rischio di morte aritmica nell'insufficienza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.15.149 Sun, 28 Apr 2024, 06:08:25

cardiaca avanzata. In: De Vita A, Moreo A, eds. Cardiologia 1998. Atti del 32° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico "A De Gasperis". San Donato Milanese (MI): Centro Grafico Ambrosiano, 1999: 436-48.
67. Zipes D, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334-51.
68. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, and the SCD-Heft Pilot Investigators. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial: a pilot study. (abstr) Pacing Clin Electrophysiol 1997; 29: 1148.
69. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, et al, for the MADIT II Investigators. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): design and clinical protocol. Ann Noninvasive Electrocardiol 1999; 4: 83-91.
70. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT-II. Am J Cardiol 1999; 83: 91D-97D.
71. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1589-97.