

Morte cardiaca improvvisa nella disfunzione ventricolare da cardiopatia ischemica: il ruolo del defibrillatore impiantabile tra evidenze, linee guida e buon senso clinico

Laura Vitali Serdoz, Enrico Fabris, Cristina Lutman, Marco Merlo, Massimo Zecchin, Gianfranco Sinagra

Dipartimento Cardiovascolare e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti e Università degli Studi, Trieste

A number of studies have shown that the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is the most effective therapy for the prevention of sudden cardiac death from ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction. However, ejection fraction should not be considered the only parameter for the identification of candidates to ICD; this may lead to a "hyper-simplification" of the choices and to often unnecessary or inappropriate implantations.

The purpose of this paper was to review the literature data regarding indications for ICD implantation in primary prevention in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction by taking into account different clinical settings, in particular the biological age, the comorbidity profile, the temporal length between the ischemic event and ICD implantation, the possible impact of revascularization in reducing the arrhythmic risk.

Key words. Heart failure; Implantable defibrillators; Sudden death.

G Ital Cardiol 2012;13(9):592-601

INTRODUZIONE

La morte improvvisa (MI), definita come immediata o sopravveniente nell'arco di 1h dall'insorgenza dei sintomi o durante il sonno in pazienti in classe NYHA I-III stabile, è un evento relativamente comune nei pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra severa. Essa non corrisponde necessariamente alla morte tachiaritmica. In alcuni casi, infatti, può essere causata da trombosi coronarica acuta e, particolarmente nel contesto dello scompenso cardiaco avanzato, da dissociazione elettromeccanica, embolia polmonare o sistemica. Nei pazienti con cardiopatia ischemica un nuovo evento infartuale può essere la causa di una MI in oltre il 50% dei casi, come risulta dai dati autoptici del trial ATLAS¹. Le aritmie ventricolari maggiori (tachicardia ventricolare sostenuta e flutter/fibrillazione ventricolare) rappresentano tuttavia un meccanismo eziopatogenetico molto frequente di MI, soprattutto nel paziente con cardiomiopatia ischemica.

Negli ultimi decenni l'evoluzione della terapia di riperfusione dell'infarto acuto e delle strategie di prevenzione secondaria hanno sicuramente portato ad una riduzione della mortalità cardiaca improvvisa², ma non alla risoluzione della stessa, soprattutto quando legata a tachiaritmie ventricolari.

Numerosi studi hanno dimostrato, negli ultimi 10 anni, che il trattamento con defibrillatore impiantabile (ICD), in aggiunta alla terapia farmacologica ottimizzata, rappresenta attualmente la terapia più efficace a disposizione del clinico per la prevenzione della MI da aritmie ventricolari, anche in pazienti con cardiopatia ischemica (Tabelle 1 e 2)^{3,4}.

La selezione dei pazienti che possono beneficiare dell'impianto di ICD nel "mondo reale" rimane un aspetto clinico di importanza fondamentale. Infatti, la popolazione arruolata nei grandi trial spesso non riflette quella che incontriamo nella pra-

Tabella 1. Attuali indicazioni per impianto di defibrillatore in prevenzione primaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica (linee guida ACC/AHA/HRS 2008)³.

	Classe	Livello di evidenza
DVS e IM >40 giorni + FEVS ≤35% + NYHA II-III Terapia ottimizzata + aspettativa di vita >1 anno	I	A
DVS e IM >40 giorni + FEVS ≤30% + NYHA I Terapia ottimizzata + aspettativa di vita >1 anno	I	A
FEVS ≤40% + TVNS e SEF di induzione ventricolare positivo	I	B

DVS, disfunzione ventricolare sinistra; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM, infarto miocardico; SEF, studio elettrofisiologico; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 17.10.2011; nuova stesura 12.03.2012; accettato 13.03.2012.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Laura Vitali Serdoz Sezione di Elettrofisiologia, S.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Via P. Valdoni 1, 34129 Trieste
e-mail: lavise@gmail.com

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La morte improvvisa, nonostante l'evoluzione della terapia riperfusiva dell'infarto miocardico acuto e delle strategie di prevenzione secondaria, rimane ad oggi un evento comune nei pazienti con cardiopatia ischemica e severa disfunzione ventricolare sinistra, con una percentuale di sopravvivenza purtroppo bassa, soprattutto qualora l'evento avvenga al di fuori dell'ospedale. È quindi comprensibile come, soprattutto negli ultimi 15-20 anni, gli sforzi della comunità scientifica si siano particolarmente focalizzati sulla prevenzione di tale evento: numerosi studi hanno dimostrato come il defibrillatore impiantabile (ICD), in aggiunta alla terapia medica ottimizzata, rappresenti attualmente la terapia più efficace per la prevenzione della morte improvvisa.

Questioni aperte. La selezione dei pazienti che possono beneficiare dell'impianto di ICD in prevenzione primaria nel "mondo reale" costituisce un elemento di fondamentale importanza. Molto spesso i pazienti arruolati nei grandi trial infatti non rispecchiano la popolazione che incontriamo nella pratica clinica quotidiana caratterizzata sostanzialmente da un'età più avanzata, da un profilo di comorbidità mediamente più complesso, e spesso da un quadro di scompenso cardiaco avanzato. A titolo di esempio, l'età mediana dei pazienti nel braccio ICD degli studi SCD-HeFT e MADIT-II era rispettivamente di 60 e 64 anni, contro i 69 anni dei pazienti trattati con ICD in Italia negli anni 2005-2007. L'impianto di un ICD in prevenzione primaria si configura pertanto sempre più spesso come una scelta clinica difficile e controversa, non supportata adeguatamente da solide linee guida o evidenze scientifiche. In questo scenario, infatti, il solo parametro basato sull'evidenza a nostra disposizione è la frazione di eiezione ventricolare sinistra che appare talora un elemento non sufficiente per decidere sul singolo paziente.

Le ipotesi. Appare pertanto di fondamentale importanza l'individuazione di modelli di valutazione del rischio multiparametrici, che contribuiscano a creare solide basi scientifiche basate sull'evidenza e che forniscano al clinico un valido strumento per una migliore selezione dei pazienti candidabili ad impianto di ICD. D'altro canto, è necessario che ogni professionista sviluppi la capacità di attuare scelte personalizzate, ponderate e razionali, che tengano in considerazione la complessità del singolo paziente, mostrando attenzione anche verso aspetti di medicina responsabile e sostenibile.

Tabella 2. Attuali indicazioni per impianto di dispositivo per resincronizzazione cardiaca con o senza funzione di defibrillazione in pazienti affetti da scompenso cardiaco (linee guida ESC 2010)⁴.

	Classe	Livello di evidenza
NYHA III/IV ^a FEVS $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms, RS Terapia ottimizzata	I	A
NYHA II FEVS $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 ms, RS Terapia ottimizzata	I	A
NYHA III/IV FEVS $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms, FA Dipendenza da stimolazione ventricolare post-ablazione NAV	IIa	B
NYHA III/IV FEVS $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms, FA Bassa frequenza ventricolare e/o stimolazione ventricolare frequente	IIa	C

FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NAV, nodo atrioventricolare; RS, ritmo sinusale.

^apaziente ambulatoriale (aspettativa di vita >6 mesi, per CRT-D >1 anno).

tica clinica quotidiana, caratterizzata da profili di comorbidità più o meno complessi con difficile stima dell'attesa di vita. Il solo cut-off di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) del 30% come criterio di selezione per l'impianto appare spesso un'ipersemplificazione, non sufficiente per la decisione nel singolo paziente, ma d'altra parte è l'unico realmente basato sull'evidenza. Nella popolazione di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa il rischio di mortalità è eterogeneo e multipli fattori possono influenzare l'evoluzione verso la MI piuttosto che verso lo scompenso cardiaco o una morte legata a comorbidità non cardiovascolari.

Appare utile quindi porsi nella prospettiva di una scelta personalizzata, ponderata e razionale che, oltre all'entità della disfunzione ventricolare sinistra, sappia guardare anche al profilo di comorbidità, alla valutazione del *timing* più appropriato per porre indicazioni all'impianto, tenendo conto del ruolo della rivascolarizzazione coronarica, dell'età biologica del singolo paziente, i vissuti di malattia e la ragionevole stima del reale impatto del dispositivo sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita (Tabella 3)⁴.

I MECCANISMI SOTTOSTANTI LA MORTE IMPROVVISA NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

La MI dovuta ad aritmie rimane una causa importante di mortalità dopo un infarto miocardico⁵. Il tipo di aritmia che si osserva dipende dalla relazione temporale con l'evento infartuale: nella fase "acuta" le conseguenze metaboliche della severa ischemia miocardica possono predisporre all'insorgenza di una fibrillazione ventricolare, indipendentemente dalla presenza o dal grado di disfunzione ventricolare. Tale evenienza è responsabile di circa metà delle MI peri-infartuali⁶. La formazione della cicatrice post-infartuale può invece costituire il substrato anatomico per aritmie da rientro intramiocardico, in genere tachicardie ventricolari monomorfe, che possono insorgere anche mesi o anni dopo l'infarto, e che potenzialmente possono degenerare in fibrillazione ventricolare. Infine, il rimodellamento ventricolare e la disfunzio-

Tabella 3. Criteri/fattori sui quali basare la scelta di impianto di defibrillatore in prevenzione primaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Fattore	Rilevanza
FEVS	++++
MTWA	++
Persistenza di DVS in terapia ottimizzata	+++++
Classe NYHA	+++
Età	+++
Comorbidità	
Insufficienza renale, vasculopatia	+++++
Diabete mellito	++
Multiple comorbidità	+++++
Aspettativa di vita del paziente	++++
Volontà del paziente	+++++
Intervallo tra evento e decisione clinica	+++

DVS, disfunzione ventricolare sinistra; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MTWA, alternanza elettrica dell'onda T.

ne ventricolare sinistra, conseguenti ad un evento infartuale, determinano alterazioni neuroendocrine tipiche dello scompenso cardiaco, che possono fungere da substrato per l'insorgenza di tachicardie ventricolari generalmente polimorfe⁵.

IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO

Per la prevenzione primaria della MI è essenziale identificare i pazienti a maggior rischio, al fine di ottimizzare il rapporto costo/beneficio dei trattamenti specifici, quali l'ICD. In quest'ottica, i grandi trial hanno focalizzato l'attenzione sulla FEVS, correlata al rischio di morte in pazienti con cardiopatia ischemica⁷⁻⁹. La maggior parte degli altri parametri, invasivi e non invasivi, hanno portato a conclusioni contrastanti. Un esame diagnostico che sta raccogliendo evidenze sulla sua utilità è la valutazione dell'alternanza elettrica dell'onda T (MTWA). L'analisi MTWA, sia nei pazienti con cardiopatia ischemica che non, possiede da una parte un valore predittivo negativo molto elevato ma dall'altra anche un valore predittivo positivo basso; viene segnalato infatti un rischio di morte cardiaca o aritmie 2.5 volte maggiore nei pazienti con test positivo: pertanto le caratteristiche di questo test sarebbero utili proprio nell'ulteriore stratificazione di una popolazione che presenti già un rischio elevato *a priori*^{10,11}, come nei pazienti con disfunzione sistolica severa.

La disfunzione ventricolare sinistra severa (FEVS <30-35%) rimane attualmente l'indicatore principale di rischio. Tuttavia è evidente che il semplice riscontro di un basso valore di FEVS non dovrebbe generare automaticamente l'indicazione all'impianto di ICD e che numerose variabili cliniche, anagrafiche, strumentali e contestuali debbano essere considerate.

Il ruolo della finestra temporale dall'evento infartuale

Se da una parte lo studio VALIANT¹² ha evidenziato il rischio più elevato di MI e/o di arresto cardiaco nel primo mese dall'evento infartuale, rischio in parte sovrastimato dall'ampia definizione di MI utilizzata, dall'altra parte sia nel trial DINAMIT¹³ che nello studio IRIS¹⁴, entrambi condotti in pazienti con infarto recente (<40 giorni), disfunzione ventricolare sinistra moderato-severa (FEVS ≤35-40%) e alterata funzione autonoma, non si è osservato un beneficio in termini di riduzione della mortalità totale nei pazienti trattati con ICD, anche durante il follow-up a medio termine.

Tali apparenti incongruenze sono state oggetto di varie discussioni. Nel DINAMIT è stata osservata una mortalità particolarmente elevata (36%), soprattutto non aritmica, nei pazienti con ICD e shock appropriati¹⁵; tale sottogruppo, peraltro, risultava clinicamente più compromesso, per maggior incidenza di scompenso cardiaco, minor utilizzo di betabloccanti e storia di plurimi infarti pregressi, ed aveva una maggior incidenza di eventi cardiaci, quali recidive ischemiche e scompenso cardiaco nel follow-up. Questi dati sembrerebbero dimostrare che l'evento aritmico, in questi pazienti, sia secondario ad altri fattori, come un reinfarto o un aggravamento del deficit di pompa secondario al rimodellamento cardiaco e che l'ICD dilazioni l'evento finale, senza modificare realmente la storia clinica del paziente. Inoltre, la popolazione con le caratteristiche descritte nello studio VALIANT non era del tutto sovrapponibile a quella dei trial DINAMIT e IRIS; in particolare, nel DINAMIT due terzi dei pazienti erano stati rivascolarizzati nelle fasi acute dell'infarto e il 90% era in terapia betabloccante, mentre nel VALIANT solo il 30% era stato rivascolarizzato e solo il 60% era in terapia betabloccante. Nei pazienti in cui non è raggiunta una terapia medica massimale e non è eseguita un'adeguata rivascolarizzazione vi è una minor probabilità di successivo "rimodellamento inverso" e non si può escludere che un trattamento con ICD più precoce possa avere maggiori margini di beneficio in questo sottogruppo.

Che l'ICD possa essere particolarmente efficace in presenza di rimodellamento cardiaco stabile e disfunzione ormai consolidata è dimostrato dai dati dello studio MADIT-II¹⁶: l'intervallo temporale tra l'evento infartuale e l'impianto di ICD era in media di 6.5 anni. Una sottoanalisi di questo studio ha confermato che il beneficio dell'ICD era limitato al sottogruppo con infarto miocardico non recente (>18 mesi): negli altri pazienti la sopravvivenza era simile nei trattati e non trattati¹⁷. La diminuzione del rischio di MI dovuta agli interventi dell'ICD diventava evidente 1 anno dopo l'arruolamento, mentre nel corso del primo anno si osservava un eccesso di mortalità da causa non aritmica nel gruppo trattato con ICD¹⁸.

Anche nello studio SCD-HeFT¹⁹, condotto su pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-III), disfunzione severa (FEVS ≤35%) e con eziologia ischemica e non ischemica in ugual misura, il beneficio dell'ICD in termini di mortalità era evidente dopo almeno 18 mesi dall'impianto. Al contrario, lo studio COMPANION²⁰, che valutava una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco di etiologia sia ischemica che non ischemica, dimostrava un beneficio in termini di sopravvivenza già nelle prime settimane dopo l'impianto di ICD, ma associandolo alla terapia di resincronizzazione (CRT-D); inoltre, la durata media dello scompenso cardiaco era di circa 3.5 anni all'arruolamento.

In conclusione, quindi, nei pazienti con un evento infartuale recente (<40 giorni) in generale non è indicato l'impianto dell'ICD in prevenzione primaria. Le evidenze a supporto dell'impianto di ICD sono più forti nel sottogruppo di pazienti trattati a distanza dall'evento ischemico, dopo l'ottimizzazione della terapia farmacologica, a conclusione del rimodellamento ventricolare e quindi a stabilizzazione del substrato con vulnerabilità aritmica.

Il ruolo della rivascolarizzazione

L'ischemia miocardica può essere causa di tachiaritmie ventricolari²¹, di conseguenza il trattamento e la prevenzione della stessa dovrebbero ridurre significativamente il rischio aritmico²².

Nello studio SOLVD²³ la rivascolarizzazione con bypass aorto-coronarico risultava associata ad una riduzione del rischio di morte del 25% e della MI del 46% a 2 anni dall'intervento, indipendentemente dalla FEVS, dalla severità dello scompenso cardiaco e dall'età.

Per quanto riguarda l'impianto di ICD è fondamentale rivitalizzare i pazienti con cardiomiopatia ischemica a distanza di tempo dalla rivascolarizzazione, oltre che dall'ottimizzazione della terapia farmacologica: dai dati del MADIT-II²⁴, infatti, i pazienti arruolati ad oltre 6 mesi dalla rivascolarizzazione godevano di un significativo aumento di sopravvivenza, rispetto a quelli sottoposti ad impianto più precocemente. Questo risultato si può spiegare come secondario alla riduzione del rischio di eventi aritmici mediati da ischemia, al verosimile recupero di porzioni di miocardio stordito ed ibernato e al recupero di funzione contrattile^{25,26}.

Una conferma del beneficio della rivascolarizzazione in termini di prevenzione primaria della MI viene dall'analisi del trial CABG-Patch²⁷, condotto su una popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra trattati con bypass aortocoronarico con o senza ICD. Questo studio non ha dimostrato un significativo impatto dell'ICD sull'outcome, nonostante una riduzione del 45% della MI, in considerazione della bassa mortalità totale e della elevata prevalenza di decessi per cause non aritmiche (oltre il 70%) nella popolazione.

Il ruolo della rivascolarizzazione è stato recentemente rivisitato anche nello studio STICH²⁸: pur non essendo state osservate differenze significative in termini di endpoint primario (mortalità da qualsiasi causa), il rischio di morte e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari era stato significativamente più basso nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

In conclusione, i risultati di questi studi confermano l'importanza della rivascolarizzazione coronarica nella prevenzione primaria della MI e suggeriscono di attendere almeno 6 mesi prima di un eventuale impianto di ICD nei pazienti rivascolarizzati. Costituiscono gruppo a se stante i pazienti nei quali l'instabilità aritmica ventricolare è secondaria ad alterazioni della geometria ventricolare sinistra, quali gli aneurismi di parete, ed i pazienti con pregresse aritmie ventricolari sostenute, in particolare tachicardie ventricolari monomorfe, in cui la rivascolarizzazione non sembra essere sufficiente nel ridurre il rischio di eventi aritmici successivi²⁹.

Classe funzionale NYHA ed impianto di defibrillatore

I pazienti in classe funzionale NYHA IV presentano un'elevata mortalità (44% ad 1 anno nei pazienti arruolati nello studio COMPANION)³⁰. Il rischio di MI compete con quello di morte per scompenso cardiaco e qualsiasi intervento che riduca una di queste due modalità di decesso ne aumenta l'altra³¹. Non vi è attualmente evidenza che i pazienti in classe funzionale NYHA IV possano beneficiare dell'impianto di ICD, essendo la classe NYHA IV criterio di esclusione in tutti i maggiori trial^{16,19,32,33}. La stessa procedura di impianto, in pazienti molto fragili, potrebbe condizionare un'instabilizzazione dello scompenso da considerare come quota di rischio a breve termine superiore al beneficio derivante dalla protezione antiaritmica. Dati derivanti da vari studi hanno comunque suggerito che anche i pazienti in classe funzionale IV potrebbero beneficiare dell'ICD in prevenzione primaria, verosimilmente in base ad un intervento più frequente ed appropriato dell'ICD³⁴. Questo aspetto è stato per esempio confermato da una sottoanalisi dello studio COMPA-

NION³⁰, in cui anche nei pazienti in classe NYHA IV il tasso di MI a 2 anni risultava significativamente inferiore nel braccio CRT-D (45%) rispetto al braccio con CRT-P (terapia di resincronizzazione senza funzione di defibrillazione) (55%) o rispetto al braccio in sola terapia medica ottimizzata (62%): questi dati riguardano pazienti in classe NYHA IV, stabilizzati in terapia medica, senza recente ospedalizzazione per instabilizzazione emodinamica o terapia in atto con inotropi endovenosi.

Pertanto, i pazienti selezionati in classe funzionale IV stabile, seguiti a livello ambulatoriale, senza bisogno di infusione endovenosa di inotropi, con ragionevole attesa di vita (>1 anno), con dissincronia intraventricolare in presenza di allargamento del QRS >120 ms, possono essere considerati candidati per impianto di CRT-D. Il numero di pazienti con queste caratteristiche nella pratica clinica quotidiana, che presentino anche un profilo di comorbidità ed un'età accettabile, è comunque molto limitato. Infatti, la suddetta considerazione non può essere estesa a pazienti ricoverati, o che richiedano supporto inotropo, meccanico o farmacologico³⁵. Nei pazienti con bassa aspettativa di vita, la protezione con ICD potrebbe solo convertire la modalità di decesso, senza prolungare l'aspettativa né migliorare la qualità di vita. In questo senso il prolungamento della sopravvivenza ad ogni costo non rappresenta necessariamente un obiettivo qualificante per una buona pratica clinica che deve saper bilanciare, nelle diverse fasi temporali della malattia e della vita dei pazienti, l'impatto dei trattamenti su quantità e qualità della vita³⁶⁻³⁸.

Una considerazione distinta merita invece il paziente con scompenso cardiaco terminale in lista per trapianto cardiaco, che sulla base di solide analisi retrospettive rappresenta un'appropriata indicazione all'impianto di ICD^{39,40}.

Per quanto riguarda le classi funzionali minori, che rappresentano le potenziali indicazioni all'impianto di ICD, considerazioni interessanti si possono trarre dai dati dello studio SCD-HeFT¹⁹, condotto su pazienti con scompenso cardiaco di varia eziologia in classe NYHA II (70%) e III (30%) assegnati a tre bracci di trattamento (ICD, amiodarone e terapia medica): il beneficio dell'ICD era limitato ai pazienti meno sintomatici (classe NYHA II), già in terapia ottimizzata, mentre l'ICD non sembrava avere impatto significativo nei pazienti in classe funzionale III. Tali dati sono stati confermati dal MADIT-II¹⁸, pur con la dovuta prudenza nell'interpretare dati estrapolati da analisi *post-hoc* e, soprattutto, tenendo presente la soggettività e approssimazione della definizione di classe funzionale⁴¹.

Pertanto, pur senza dover negare l'indicazione ai pazienti più sintomatici, è verosimile, ed intuibile, che l'ICD sia utile soprattutto ai pazienti in classe funzionale meno avanzata, in cui la MI, anche se in termini assoluti meno frequente, è comunque la principale causa di decesso. Appare fondamentale sottolineare come i trial siano stati condotti su popolazioni di pazienti con disfunzione ventricolare già in terapia ottimizzata, includendo in oltre il 70% dei pazienti il trattamento con inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e betabloccante ed in una quota consistente gli antiandrogenici.

Anziani ed impianto di defibrillatore

I dati sull'efficacia dell'ICD nei pazienti anziani sono limitati, considerato che questo gruppo è poco rappresentato nei trial clinici. I grandi trial hanno infatti utilizzato limiti di età variabili per definire la popolazione anziana: ad esempio il limite di età negli studi DEFINITE, SCD-HeFT e IRIS era ≥65 anni, mentre nel MADIT e nel DINAMIT era ≥60 anni⁴².

Emerge comunque chiaramente il crescente interesse intorno al ruolo prognostico dell'ICD nell'anziano sulla base del progressivo e costante aumento della vita media nei paesi ad alto tenore di vita.

Nel mondo reale, infatti, sembra che circa il 70% degli impianti di ICD degli Stati Uniti sia effettuato a pazienti >60 anni, con fino ad un 40% in pazienti >70 anni⁴³; d'altra parte in Italia l'età mediana per i pazienti impiantati con ICD è risultata di 69 anni nel periodo 2005-2007⁴⁴.

Il potenziale beneficio dell'ICD in termini di mortalità e qualità di vita in un gruppo ristretto di pazienti anziani è stato valutato in un sottogruppo di pazienti arruolati nel trial MADIT-II⁴⁵. Questa analisi ha evidenziato una riduzione significativa del rischio di mortalità totale (44% nei pazienti ≥75 anni, rispetto al 37% osservato nei pazienti <75 anni); inoltre la qualità di vita risultava sovrapponibile a quella dei pazienti senza ICD. Anche nei pazienti anziani il beneficio era evidente solo dopo almeno 1 anno dall'arruolamento, ponendo una volta di più l'attenzione sulla necessità di un'accurata valutazione dell'aspettativa di vita e delle comorbidità in soggetti ultrasessantacinquenni.

Le metanalisi presenti in letteratura hanno dato risultati non univoci. Una prima recente metanalisi eseguita sui trial che valutavano il ruolo dell'ICD in prevenzione primaria (MADIT-II, DINAMIT, DEFINITE, SCD-HeFT e IRIS) ha mostrato un minor beneficio del dispositivo nella popolazione più anziana (>60-65 anni)⁴². D'altra parte la metanalisi che ha incluso i dati di MADIT-I e MUSST escludendo il DINAMIT e l'IRIS⁴⁶, ha confermato la persistenza di beneficio della terapia con ICD nella prevenzione della mortalità globale nella popolazione >65 anni e, pur in una popolazione limitata, nei pazienti >75 anni. In questo contesto non va sottovalutato il rischio di complicanze legate all'impianto di ICD che è maggiore nei pazienti ultraottuagenari⁴⁷. In questi pazienti la sopravvivenza media dopo impianto ICD in assenza di altre comorbidità è mediamente di circa 4 anni, ma può ridursi fino a 2 anni nei pazienti con FEVS <20%⁴⁸.

In conclusione, l'età di per sé non dovrebbe costituire un fattore per escludere dall'impianto di ICD, a condizione che l'aspettativa di vita e la qualità della stessa siano accettabili ed attentamente valutate anche nel contesto delle comorbidità presenti.

Impianto di defibrillatore nelle donne

Le attuali indicazioni all'impianto di ICD derivano dai grandi trial randomizzati in cui tuttavia la percentuale di donne arruolate è generalmente <30%; d'altra parte, anche nel mondo reale la percentuale di donne trattate con ICD (<15%⁴⁴) è significativamente minore rispetto a quella di uomini.

Una recente metanalisi, condotta su 5 studi sulla prevenzione primaria (MADIT-II, MUSTT, SCD-HeFT, DEFINITE, COMPANION) in cui le donne erano rappresentate solo per il 22%, ha evidenziato a fronte di una mortalità globale sovrapponibile tra uomini e donne, un beneficio dell'ICD statisticamente significativo solo negli uomini. Inoltre, le donne erano soggette a più frequenti interventi inappropriati dell'ICD⁴⁹. Non sono note le ragioni di tali differenze, probabilmente legate alla diversa incidenza della cardiopatia ischemica nei due sessi, l'età media più alta ed il conseguente diverso profilo di comorbidità nelle donne a parità di cardiopatia. Al contrario, i dati del MADIT-CRT suggeriscono un maggior beneficio della terapia di resincronizzazione nel sesso femminile⁵⁰. Il significato e le conseguenze cliniche di tali riscontri non sono tuttavia chiari.

Il ruolo delle comorbidità

Diabete mellito

I pazienti con diabete mellito hanno una prevalenza significativamente maggiore di fibrillazione ventricolare e sono ad elevato rischio di MI⁵¹. Nello studio MADIT-II i pazienti diabetici presentavano una classe NYHA più avanzata ed una prognosi peggiore con un rischio relativo di morte del 24% superiore ai non diabetici⁵². D'altro canto il rischio relativo di morte nei pazienti trattati con ICD rispetto alla terapia convenzionale non differiva nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Anche nel trial multicentrico INTRINSIC RV è emerso che i diabetici erano a rischio di morte più elevato rispetto ai non diabetici (purché di età <66 anni)⁵³.

Una sottoanalisi dello studio MADIT-CRT, in cui i pazienti diabetici in terapia erano il 30%, ha dimostrato lo stesso beneficio dell'ICD con resincronizzazione sia nel gruppo di pazienti diabetici che non; tale dato confermava le sottoanalisi sui pazienti diabetici degli studi COMPANION e CARE-HF confermando il beneficio clinico dell'ICD con resincronizzazione nei pazienti diabetici⁵⁴. Un limite di queste sottoanalisi risiede nella poca caratterizzazione dei pazienti diabetici, senza dati sul controllo glicemico, considerando in maniera generica i pazienti sia in terapia orale che insulinica e non acquisendo dati sull'emoglobina glicosilata.

In conclusione, il diabete non deve essere considerato un elemento a sfavore dell'impianto dell'ICD nella cardiopatia ischemica con severa disfunzione ventricolare sinistra.

Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica è presente nel 40% dei pazienti con scompenso cardiaco⁵⁵. Il database United States Renal Data System dimostra che l'arresto cardiaco rappresenta la causa di morte in circa il 60% dei pazienti con uremia terminale⁵⁶. Ci si aspetterebbe quindi che i pazienti con insufficienza renale cronica traggano importante beneficio dall'impianto di ICD; tuttavia bisogna ricordare che l'insufficienza renale cronica severa (creatininemia >2.5 mg/dl) costituiva criterio di esclusione in molti trial sugli ICD in prevenzione primaria. Inoltre, l'analisi dei pazienti arruolati nello studio MADIT-II¹⁸ ha evidenziato che non vi era alcun beneficio dell'ICD nei pazienti con filtrazione glomerulare stimata indicizzata <35 ml/min.

In una metanalisi⁵⁷ che ha analizzato 11 studi e 3101 pazienti è stata osservata una mortalità, tra i portatori di ICD, 3 volte superiore nei pazienti con insufficienza renale cronica; ciò verosimilmente a causa dell'aumentato rischio di decesso per cause non aritmiche quali cause vascolari, infettive o scompenso cardiaco; di conseguenza, il beneficio, in termini di incremento della sopravvivenza, ne risente soprattutto nei pazienti più anziani⁵⁸.

Quindi, in questo particolare sottogruppo di pazienti, con breve aspettativa di vita, l'impatto dell'ICD appare limitato e l'impianto del dispositivo andrebbe perciò attentamente ponderato nell'ambito di una scelta personalizzata.

IL PAZIENTE CON MULTIPLE COMORBIDITÀ: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

I benefici della terapia con ICD, confermati dai numerosi trial, risultano spesso attenuati quando ci si confronta con i pazienti del "mondo reale", che presentano età più avanzata e profili di comorbidità più complessi: in questa popolazione il rischio a

breve e medio-termine di mortalità non aritmica può prevalere ampiamente invalidando l'attesa protezione da parte dell'ICD.

Proprio per la necessità di confrontarsi da una parte con pazienti complessi e dall'altra con i rischi procedurali e gli aspetti di sostenibilità economica, sono nate diverse valutazioni che hanno cercato di determinare nella popolazione di soggetti portatori di ICD il ruolo delle comorbidità sul rischio di morte.

Uno studio di coorte osservazionale multicentrico condotto negli Stati Uniti ha validato un sistema di valutazione del rischio basato sulla presenza o meno di quattro parametri predittori di mortalità ad 1 anno: la vasculopatia periferica, l'età >70 anni, la creatinina >2 mg/dl e una FEVS <20%. Il punteggio di rischio assegna un punto ad ogni parametro eccetto per la creatinina elevata che vale due punti: un paziente con un punteggio >3 presenta una mortalità ad 1 anno di oltre il 15% e con un punteggio ≥4 la mortalità sale al 18%⁵⁹. Tale dato risulta sovrapponibile a quello emerso dalla versione modificata del modello di rischio SHFM (Seattle Heart Failure Model) sui pazienti dello studio SCD-HeFT, che ha valutato la mortalità a 5 anni di follow-up: i pazienti nella fascia di rischio SHFM più elevata (mortalità predetta di circa il 19%) non sono apparsi beneficiare dell'impianto di ICD⁶⁰.

Un'altra analisi del rischio di mortalità è stata condotta sulla popolazione arruolata nel MADIT, dimostrando una maggiore efficacia del trattamento con ICD in un sottogruppo a rischio "intermedio" rispetto a pazienti a rischio "basso" o "elevato". L'analisi multivariata ha infatti identificato 5 fattori (età >70 anni, classe funzionale NYHA >2, presenza di fibrillazione atriale, azoto ureico tra 25 e 50 mg/dl e durata del QRS >120 ms) in grado di contribuire ad un modello di rischio. Coloro che presentavano 1 o 2 fattori avevano un beneficio maggiore dall'ICD con una riduzione del 60% del rischio di morte rispetto ai pazienti in terapia convenzionale. Di rilievo il fatto che l'analisi è stata condotta escludendo *a priori* un sottogruppo di pazienti a rischio molto elevato, selezionati per la presenza di insufficienza renale (creatinina ≥2.5 mg/dl o azoto ureico >50 mg/dl), con una mortalità a 2 anni del 50% indipendentemente dalla presenza di ICD⁶¹.

Anche nella popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare arruolati nello studio MUSTT si è cercato di ricavare un modello prognostico multiparametrico⁶². Le variabili identificate erano la classe NYHA, la storia di scompenso cardiaco, la FEVS, l'età, il blocco di branca sinistra, le tachicardie ventricolari non sostenute non correlate alla rivascolarizzazione, la tachicardia ventricolare sostenuta inducibile e la presenza di fibrillazione atriale. Secondo questo modello, la mortalità per causa aritmica a 2 anni in coloro che come singolo fattore di rischio avevano una FEVS ≤30% era <5%. Ne deriva che il gruppo di pazienti con FEVS ≤30%, senza altri fattori di rischio per aritmie ventricolari, avrebbe potenzialmente un rischio inferiore a quello di pazienti con disfunzione ventricolare non severa ma con associati altri fattori predisponenti. Tali risultati sono stati sostanzialmente confermati da un'analisi del registro canadese⁶³.

Il limite principale della stratificazione del rischio aritmico è legata comunque al fatto che molti dei fattori identificati sono essi stessi marker di mortalità non improvvisa e quindi elementi contributivi al più generale rischio di morte cumulativa.

Riportiamo nel Box 1 due scenari clinici di pazienti con multiple comorbidità analizzati in maniera multiparametrica alla luce degli studi citati⁵⁹⁻⁶¹.

Box 1

Riquadro clinico

In pazienti apparentemente simili dal punto di vista cardiovascolare, i profili di comorbidità possono risultare molto diversi e determinare quindi scelte terapeutiche opposte. Vi presentiamo due scenari clinici, che possono presentarsi nella pratica quotidiana.

Scenario 1

Il sig. AT è un paziente di 78 anni:

- fumatore, iperteso, diabete non insulino-dipendente, arteriopatia periferica (pregressa angioplastica periferica dell'arteria femorale destra), asma bronchiale e con insufficienza renale cronica (creatininemia 2.3 mg/dl);
- infarto acuto a rivascolarizzazione tardiva con evoluzione in aneurisma apicale, 5 mesi fa; frazione di eiezione 29%;
- ECG: ritmo sinusale, necrosi antero-settale, all'ECG Holter (24h): 4 tachicardie ventricolari non sostenute max 12 battiti a frequenza cardiaca 178 b/min; frequenza cardiaca min/media/max 60/82/178 b/min;
- classe NYHA III; pressione arteriosa sistolica 105/70 mmHg; frequenza cardiaca 78 b/min; peso 80 kg; altezza 178 cm;
- test di laboratorio: emoglobina 13.1 g/dl, conta piastrinica 194 000/mm³, globuli bianchi 8200/mm³, linfociti 24%, acido urico 7.8 mg/dl, colesterolo totale 211 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 4.8 mEq/l, creatinina 2.3 mg/dl, azoto ureico 48 mg/dl;
- terapia: ramipril 5 mg, aspirina 100 mg, clopidogrel 75 mg, atorvastatina 20 mg, metformina 850 mg x 3/die, furosemide 125 mg/die (non betabloccanti per asma, non antialdosteronici per iperpotassiemia).

Per il sig. AT, l'applicazione degli score di rischio identifica:

- secondo Kramer et al.⁵⁹, PACE risk score: 4 (creatinina >2 mg/dl, >70 anni, arteriopatia periferica), con questo score si stima una mortalità ad 1 anno del 18.2%;
- secondo Goldenberg et al.⁶¹, MADIT-II risk score: 3 (NYHA >II, >70 anni, azoto ureico 48 mg/dl), con questo score non vi è evidenza di beneficio del defibrillatore sulla mortalità;
- secondo il modello SHFM⁶⁰: inserendo i dati a disposizione si stima una mortalità ad 1 anno del 18%, a 2 anni del 33%, a 5 anni del 63%.

Il profilo cardiovascolare e le comorbidità del paziente delineano un'elevata mortalità stimata già ad 1 anno. In questo caso, l'impianto di un dispositivo di defibrillazione in prevenzione primaria potrebbe non portare ad un miglioramento significativo in termini di qualità/quantità di vita. D'altra parte, nonostante la presenza di scompenso cardiaco in classe NYHA III, non sembrano esservi chiare indicazioni ad un dispositivo di resincronizzazione cardiaca per l'assenza di blocco di branca sinistra e prolungamento della durata del QRS. Il paziente potrebbe proseguire in terapia medica ottimizzata.

Scenario 2

Il sig. MB è un paziente di 78 anni:

- iperteso, pregressa nefrectomia destra per neoplasia renale (radicale, 5 anni fa, successivi follow-up negativi), creatininemia 1.5 mg/dl;
- infarto miocardico antero-laterale 7 mesi fa;
- ECG: ritmo sinusale 68 b/min, blocco di branca sinistra (QRS 150 ms). Ecocardiogramma: frazione di eiezione 26%, insufficienza mitralica moderata. All'ECG Holter: ritmo sinusale, blocco di branca sinistra, frequenza cardiaca min/media/max 52/70/118 b/min;
- classe NYHA II; pressione arteriosa 118/80 mmHg; frequenza cardiaca 64 b/min; peso 70 kg; altezza 175 cm;
- test di laboratorio: emoglobina 13.5 g/dl, conta piastrinica 220 000/mm³, globuli bianchi 7800/mm³, linfociti 25%, acido urico 7.3 mg/dl, colesterolo totale 190 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 3.9 mEq/l, creatinina 1.5 mg/dl, azoto ureico 22 mg/dl;
- terapia: bisoprololo 10 mg, ramipril 10 mg, aspirina 100 mg, clopidogrel 75 mg, simvastatina 40 mg, furosemide 100 mg/die, spironolattone 25 mg.

Per il sig. MB, l'applicazione degli score di rischio identifica:

- secondo Kramer et al.⁵⁹, PACE risk score: 1 (>70 anni), con questo score si stima una mortalità ad 1 anno del 4%;

(continua)

(segue)

- secondo Goldenberg et al.⁶¹, MADIT-II risk score: 2 (>70 anni, QRS >120 ms), con questo score vi è evidenza di beneficio del defibrillatore sulla mortalità;
- secondo il modello SHFM⁶⁰: inserendo i dati a disposizione si stima una mortalità ad 1 anno del 4%, a 2 anni dell'8%, a 5 anni del 19%.

Il profilo cardiovascolare e le comorbidità del paziente delineano una discreta aspettativa di vita, in questo caso l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria sembra profilarsi come di reale beneficio, nonostante l'età piuttosto avanzata; la scelta deve comunque essere particolarmente ponderata e condivisa con il paziente ed i suoi familiari. Inoltre, in questo paziente l'indicazione al defibrillatore in prevenzione primaria si associa a quella per la terapia di resincronizzazione, in considerazione del blocco di branca sinistra (QRS >150 ms) e dei sintomi, anche se minori, di scompenso cardiaco (classe NYHA II).

RIFLESSIONI SUL SENSO E SUL DECIDERE NELLA MEDICINA MODERNA

La tecnologia ed i progressi della medicina in generale hanno aperto grandi orizzonti di conoscenza, ma hanno anche posto un problema importante di governo clinico e di appropriatezza d'uso delle informazioni, al fine di un esercizio sostenibile che giovi al singolo malato.

Per gestire la complessità dice Morin^{64,65} *"... non c'è una ricetta semplice ... La complessità richiede invece la strategia, perché solo la strategia può consentirci di avanzare entro ciò che è incerto ed aleatorio ... La strategia è l'arte di utilizzare le informazioni che si producono nell'azione, di integrarle, di formulare in maniera subitanea determinati schemi d'azione, e di porsi in grado di raccogliere il massimo di certezza per affrontare ciò che è incerto ... La complessità non ha una metodologia, ma può avere il proprio metodo ... L'indebolimento della percezione del globale conduce all'indebolimento della responsabilità (in quanto ciascuno tende a essere responsabile solo del suo compito specializzato), nonché all'indebolimento della solidarietà. La 'conoscenza specializzata' è una forma particolare di astrazione. La specializzazione 'as-trae', ossia estrae un oggetto dal suo insieme, ne rifiuta i legami e le interconnessioni con l'ambiente, lo inserisce in un settore concettuale astratto che è quello della disciplina compartimentata, in cui le frontiere spezzano arbitrariamente la sistemicità (la relazione di una parte con il tutto) e la multidimensionalità dei fenomeni ... privilegiando tutto ciò che è calcolabile e formalizzabile".*

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

Ancora un ultimo punto in accordo con Daniel Callahan⁶⁶: *"Una medicina che affermi che morte e malattia non hanno alcun significato e devono semplicemente essere eliminate è una medicina che non offre alla sostenibilità alcuna ragion d'essere comune. ... La medicina deve trovare una via d'uscita da questo impasse. Deve prendere parte alla ricerca del significato, all'elaborazione dei riti sociali e culturali con cui si cerca di far fronte alla malattia ed alla morte ... Il primato del-*

la scienza è fuori discussione. Esso però ha spinto ai margini le prospettive religiose, i contributi delle scienze umane, le culture popolari e tradizionali. L'unitarietà d'approccio deve includere anche queste componenti e ciò potrà contribuire alla 'sostenibilità psicologica' di una medicina economicamente stabile".

CONCLUSIONI

L'ICD si è dimostrato uno strumento di indiscutibile efficacia per la riduzione della morte aritmica nella disfunzione ventricolare di varia eziologia. Il suo impatto sugli eventi è indiscutibile ed è maggiormente tangibile quando lo stato clinico non è severamente compromesso e le ospedalizzazioni per scompenso non sono state frequenti. Come per tutti i trattamenti, farmacologici e non, nella selezione dei pazienti bisogna adattare la generalizzazione delle indicazioni al contesto del paziente.

Secondo le linee guida attuali e la *best clinical practice*, l'impianto di ICD non è indicato nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA IV) che non siano candidati a trapianto o nei pazienti che per comorbidità (in particolare insufficienza renale) ed età biologica avanzata non abbiano un'aspettativa di vita ragionevole con "stato funzionale" accettabile almeno nell'anno successivo alla procedura programmata. Al contrario, il beneficio è massimo nei pazienti meno sintomatici, in cui il rischio di eventi fatali non aritmici è particolarmente basso.

Il beneficio dell'ICD è ampiamente dimostrato nei pazienti ischemici con rimodellamento cardiaco consolidato e scarsa probabilità di miglioramento funzionale; tuttavia, in pazienti selezionati con recente infarto, eventi ischemici pregressi, disfunzione ventricolare preesistente ed in assenza di un'adeguata rivascolarizzazione o possibilità di ottimizzazione della terapia farmacologica può essere talora ragionevole non aspettare il periodo di "quarantena" dopo un infarto prima di porre indicazioni all'ICD.

Al medico è richiesto di guardare alla complessità clinica del malato ma anche al suo vissuto. Irrinunciabile è una completa informazione sui pro, i contro e sulle attese rispetto ai benefici.

Volutamente non abbiamo dedicato spazio all'importante capitolo relativo alle complicanze degli ICD che comprendono sia eventi in fase acuta, sia eventi nel follow-up del paziente quali le infezioni, gli shock inappropriati, le dislocazioni. Anche tale rischio deve essere pesato e discusso con i pazienti prima di ogni impianto di ICD.

Sempre più frequentemente saremo chiamati a considerare i vissuti di malattia ed i contesti sociali e familiari in un percorso di educazione ed informazione dei pazienti e dei familiari. La condivisione di una scelta non dovrà trasformarsi nella delega al paziente della decisione finale né in una scelta paternalistica unilaterale da parte del medico. Il paziente deve essere parte attiva, ma va informato e guidato dal medico su ciò che rende scientificamente fondata e clinicamente utile la proposta terapeutica.

RIASSUNTO

La disfunzione ventricolare sinistra persistente nonostante terapia medica ottimizzata costituisce un'indicazione basata sull'evidenza all'impianto di defibrillatore automatico (ICD). Tuttavia, per evitare

“ipersemplificazioni” che non gioverebbero né ai pazienti né alla comunità, le decisioni cliniche sulle strategie terapeutiche complesse, specie se associate ad un significativo impegno in termini psicologici per il paziente, economici e di risorse umane, non possono basarsi esclusivamente sul rilievo strumentale di un solo parametro alterato come la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. In alcuni casi una indicazione non ponderata o inappropriata all’impianto di ICD potrebbe configurarsi come inutile o addirittura dannosa.

In questa rassegna viene valutato il ruolo di vari aspetti clinico-fun-

zionali nel porre indicazione all’impianto di ICD in prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti con cardiopatia ischemica. Per ottimizzare l’impatto reale sulla sopravvivenza e la qualità di vita, anche nell’ottica di una medicina sostenibile, appare infatti necessario attuare scelte personalizzate, che considerino parametri come l’età biologica, il profilo di comorbidità, la possibilità di ridurre il rischio aritmico mediante rivascolarizzazione e l’intervallo di tempo tra l’evento ischemico e l’impianto.

Parole chiave. Defibrillatori impiantabili; Morte improvvisa; Scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA* 2008;300:2022-9.
3. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-62.
4. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677-87.
5. Buxton AE. Sudden death after myocardial infarction - who needs prophylaxis, and when? *N Engl J Med* 2005;352:2638-40.
6. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204-9.
7. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
8. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993;88:416-29.
9. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s - their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1119-27.
10. Calo L, De Santo T, Nuccio F, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:388-402.
11. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-9.
12. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581-8.
13. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8. Studio pionieristico sul ruolo del defibrillatore impiantabile nei pazienti con stato postinfartuale recente, disfunzione ventricolare ed alterata funzione autonoma.
14. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al.; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-36.
15. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010;122:2645-52.
16. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83. Studio che ha definito il beneficio del defibrillatore impiantabile nei pazienti con stato postinfartuale e disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 30\%$).
17. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1082-4.
18. Moss AJ, Vyas A, Greenberg H, et al.; MADIT-II Research Group. Temporal aspects of improved survival with the implanted defibrillator (MADIT-II). *Am J Cardiol* 2004;94:312-5.
19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37. Studio che ha confermato il beneficio del defibrillatore impiantabile in pazienti con scompenso cardiaco, classe NYHA II-III e disfunzione ventricolare sinistra severa.
20. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50. Studio che ha valutato il ruolo del defibrillatore impiantabile e della terapia di resincronizzazione in pazienti con scompenso cardiaco e sottostante cardiopatia ischemica e dilatativa idiopatica.
21. O'Rourke RA. Role of myocardial revascularization in sudden cardiac death. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I112-I117.
22. van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Pauwels EK, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of viability, ischemia, scar tissue, and revascularization on outcome after aborted sudden death. *Circulation* 2003;108:1954-9.

23. Veenhuizen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:1489-93.
24. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al.; MADIT-II Investigators. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1811-7.
25. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I314-I318.
26. Camici PG, Rimoldi OE. The contribution of hibernation to heart failure. *Ann Med* 2004;36:440-7.
27. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
28. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
29. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:529-33.
30. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204-12.
31. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1:41-5.
32. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
33. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1937-45.
34. Desai AD, Burke MC, Hong TE, et al. Predictors of appropriate defibrillator therapy among patients with an implantable defibrillator that delivers cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:486-90.
35. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:2146-50.
36. Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation* 1998;98:648-55.
37. Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D, Loh E. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. *J Card Fail* 2000;6:225-32.
38. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1016-24.
39. Nagele H, Rodiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:869-76.
40. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I171-I176.
41. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007;93:476-82.
42. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010;153:592-9.
43. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, et al.; ACT Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator prescription in the elderly. *Heart Rhythm* 2009;6:1136-43.
44. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, et al. Impact of the main implantable cardioverter-defibrillator trials in clinical practice: data from the Italian ICD Registry for the years 2005-07. *Europace* 2009;11:465-75.
45. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, et al.; MADIT-II Research Group. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:833-8.
46. Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, Hasselblad V, Peterson ED. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J* 2011;18:503-14.
47. Buxton AE. Implantable cardioverter-defibrillators should be used routinely in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:361-4; quiz 365-6.
48. Ertel D, Phatak K, Makati K, et al. Predictors of early mortality in patients age 80 and older receiving implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:981-7.
49. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2010;7:876-82.
50. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al.; MADIT-CRT Executive Committee. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:813-20.
51. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2007;22:251-3.
52. Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Moss AJ; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:417-9.
53. Sandesara CM, Sullivan RM, Russo AM, et al. Older persons with diabetes receive fewer inappropriate ICD shocks: results from the INTRINSIC RV trial. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:27-34.
54. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, Rutter MK, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail* 2011;4:332-8.
55. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
56. United States Renal Data System. 2011 Annual Data Report. <http://www.usrds.org>.
57. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace* 2009;11:1469-75.
58. Amin MS, Fox AD, Kalahasty G, Shepard RK, Wood MA, Ellenbogen KA. Benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in the setting of chronic kidney disease: a decision model analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1275-80.
59. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients

of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012;9:42-6.

60. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009;120:835-42.

61. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with is-

chemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288-96.

62. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al.; MUSTT Investigators. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150-7.

63. Lee DS, Tu JV, Austin PC, et al. Effect of cardiac and noncardiac conditions on sur-

vival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2408-15.

64. Morin E. Le vie della complessità. In: Bocchi G, Ceruti M, eds. *La sfida della complessità*. Milano: Feltrinelli, 1987.

65. Morin E. I sette saperi necessari all'educazione del futuro. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2001.

66. Callahan D. *La medicina impossibile*. Milano: Baldini e Castoldi, 2000.