

# Uso profilattico del cardioverter-defibrillatore impiantabile nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra: come districarsi tra linee guida, pratica clinica, problemi etici e limitazione delle risorse

Massimo Zoni Berisso, Davide Caruso, Daniele Canonero, Sergio Setti, Stefano Domenicucci

Divisione di Cardiologia, Ospedale Padre Antero Micone, ASL 3 Genovese, Genova

**Key words:**  
Implantable cardioverter-defibrillators;  
Guidelines;  
Sudden cardiac death.

Sudden cardiac death (SCD) is usually due to ventricular tachycardia/fibrillation and represents one of the most important medical and socio-economical problems in western countries. It accounts for approximately 1 life/1000 subjects/year. New and effective treatments are necessary to reduce such dramatic event. During the last decade implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) showed to be an effective tool to reduce both total and SCD mortality either when used for secondary or primary SCD prevention. At present, ICD implantation guidelines suggest to implant an ICD in all the patients on the basis of a left ventricular ejection fraction  $\leq 30-35\%$  only. This scarcely sensitive and specific criterion implies the necessity to implant very costly devices in a wide number of patients to save only few lives. A more accurate patient selection is desirable either from a clinical or ethical or economic point of view. Fortunately, this appears to be possible using well known and proven epidemiological, clinical and risk stratification data. On the basis of such data, more selective ICD implantation criteria might be used in older patients or in patients with significant comorbidity or in those patients identified at very low risk of SCD.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 338-354)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 15 ottobre 2007; nuova stesura il 7 dicembre 2007; accettato il 10 dicembre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Zoni Berisso

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Padre  
Antero Micone  
ASL 3 Genovese  
Via D. Oliva, 22  
16153 Genova  
E-mail:  
massimo.zoniberisso@libero.it

*“Non aggiungere giorni alla vita,  
bensì dare più vita ai giorni”*

Cicely Saunders

La morte improvvisa (MI) rappresenta una delle cause più frequenti di decesso nelle popolazioni economicamente più sviluppate e circa il 90% di tutte le MI dovute a cause naturali<sup>1,2</sup>. Nella popolazione generale la sua incidenza varia tra 0.4 e 1.3 nuovi casi per 1000 persone/anno con una distribuzione influenzata prevalentemente dall'età, dal tipo e dalla gravità della patologia cardiaca sottostante<sup>3-9</sup>. Generalmente la MI è dovuta ad un arresto cardiaco conseguente ad una tachicardia ventricolare (TV) sostenuta o ad una fibrillazione ventricolare (FV) che portano rapidamente al decesso se non viene somministrata una terapia adeguata entro pochi minuti dall'esordio<sup>10</sup>. Purtroppo l'arresto cardiaco avviene in oltre tre quarti dei casi al di fuori dell'ospedale e anche quando i servizi sanitari di emergenza sul territorio operano in modo ottimale solo il 5% dei soggetti colpiti riesce a sopravvivere<sup>11</sup>. Per tale motivo e per

la scarsa efficacia della terapia medica nella prevenzione della MI è necessario identificare nuovi trattamenti terapeutici in grado di ridurre questo drammatico evento.

Nel decennio scorso numerosi studi hanno dimostrato che il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) è in grado di ridurre la mortalità totale e improvvisa nei pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco tachiaritmico sia quando utilizzato in prevenzione secondaria<sup>12-14</sup> sia in prevenzione primaria in soggetti accuratamente selezionati<sup>15-17</sup>. Più recentemente tre ampi studi (MADIT-II, COMPANION e SCD-HeFT)<sup>18-20</sup> hanno dimostrato l'efficacia dell'ICD in prevenzione primaria anche in pazienti selezionati solo sulla base della presenza di grave disfunzione ventricolare sinistra. Sebbene altri studi (DEFINITE, CAT, AMIO-VIRT)<sup>8,21,22</sup> non abbiano confermato tali risultati, l'orientamento delle attuali linee guida internazionali e nazionali è di porre indicazione all'impianto di un ICD nei pazienti con cardiopatia e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)  $\leq 30\%$ , almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico (IM)

acuto (linee guida American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]: classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) e di considerare "ragionevole" l'indicazione all'impianto anche nei pazienti con FEVS compresa tra 31 e 36% (linee guida Società Europea di Cardiologia [ESC]: classe di raccomandazione I, livello di evidenza A; linee guida ACC/AHA e Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione: classe di raccomandazione II, livello di evidenza B)<sup>23-25</sup>.

La stretta aderenza a tali indicazioni (generalmente ritenuta dalla comunità cardiologica come la soluzione preferibile soprattutto per motivi medico-legali), modificando in modo sostanziale il tradizionale approccio terapeutico basato su una stratificazione preliminare con combinazioni di test non invasivi e/o invasivi, ha creato forti divergenze di opinione tra gli addetti ai lavori e ha fatto emergere tre importanti ordini di problemi: 1) clinici (espansione delle indicazioni, abbandono di una consolidata esperienza di stratificazione prognostica a favore di un mezzo di selezione poco specifico), 2) etici (a discapito di una modesta riduzione assoluta della mortalità, impianto di apparecchi sofisticati, costosi, spesso inutilizzati o gravati da un'elevata frequenza di effetti indesiderati), e 3) economici (incremento esplosivo delle spese sanitarie).

Purtroppo queste problematiche, sebbene oggetto di discussione e controversie ormai da numerosi anni, continuano a rimanere irrisolte e ad essere causa di incertezza sul modo migliore di agire nel singolo paziente<sup>26-40</sup>. Di seguito verranno analizzate nel dettaglio le motivazioni di tali incertezze e le possibili soluzioni pratiche ai problemi appena accennati.

## Problemi clinici

### *Epidemiologia della morte improvvisa*

La distribuzione della MI è influenzata da più variabili: età, tipo e gravità della cardiopatia sottostante, comorbidità.

### *Età e comorbidità*

Nella popolazione generale la MI presenta due picchi di frequenza (entro i primi 6 mesi di vita e tra i 45 e gli 80 anni) e un rapporto con la mortalità totale inversamente proporzionale all'incremento dell'età<sup>5</sup>. Infatti mentre per età <30 anni tale rapporto è 3:4, per età comprese tra 50 e 60 anni esso scende a 1:1 e a 1:3 per età tra 60 e 80 anni. Più in particolare nei pazienti di età >80 anni con pregresso IM o scompenso cardiaco il rapporto MI/morte totale è ancora più basso raggiungendo il livello di 1:4<sup>41</sup>. Ciò probabilmente a causa della maggiore comorbidità presente in questi pazienti. Ma verosimilmente non solo per tale motivo poiché, in modo del tutto inatteso, un rapporto MI/morte totale <1:3 è documentabile, indipendentemente dalla presenza di insufficienza cardiaca, anche tra soggetti di età >75 anni deceduti per causa coronarica<sup>42</sup>. Il che fa ritenere che altri fattori (ad esempio una minore predisposizione all'insorgenza di tachiaritmie ventricolari ischemia-indotte) oltre alla comorbidità possano giocare un ruolo nel determinare la MI nella popolazione anziana. Nei pazienti di età >75 anni affetti da scompenso cardiaco cronico e/o altre condizioni morbose quali insufficienza renale o respiratoria, diabete complicato, ecc., l'aspettativa di vita si riduce di circa la metà rispetto a quella della popolazione generale di pari età (4 anni per i maschi e 4.5 anni per le femmine contro rispettivamente 7 e 9 anni)<sup>43-45</sup>; in tali pazienti vengono raggiunti tassi di mortalità globale del 25% entro 1 anno, del 45% entro 18 mesi e dell'80% entro 5 anni (Tabella 1)<sup>44,46,47</sup>. Questi tassi non sembrano modificarsi di molto anche dopo l'impianto di un ICD. Infatti da alcuni studi effettuati su pazienti trattati con ICD appare che la presenza di due o più tra le seguenti condizioni: età >70 anni, insufficienza renale o respiratoria, diabete complicato, arteriopatia periferica o fibrillazione atriale si associa ad una mortalità globale del 20% entro 1 anno, del 35% entro 2 anni e addirittura del 50% entro 1 anno e del 65% entro 2 anni se alle precedenti condizioni si associa anche una storia di scompenso cardiaco (Tabella 2)<sup>48-50</sup>. Dati confermati anche dai risultati dello

**Tabella 1.** Comorbidità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco.

| Autori                           | Predittori di mortalità   | Score di rischio   | Rischio di morte |   |                   |
|----------------------------------|---|--|------------------|---|-------------------|
|                                  |   |  | 1 anno           | 18 mesi   | 5 anni            |
| Huynh et al. <sup>44</sup>       | Età >75 anni, malattia coronarica, malattia vascolare periferica, demenza, sodiemia <135 mEq/l, pressione arteriosa <120 mmHg, azotemia >30 mg/dl | 2 o 3 predittori<br>≥4 predittori                            | MT 25%<br>MT 75% |   | MT 80%<br>MT 100% |
| Bouvy et al. <sup>46</sup>       | Età (per anno), maschi, diabete, insufficienza renale, edema alle caviglie, peso (per kg), pressione arteriosa <110 mmHg, no betabloccanti        | ≥1 e <7<br>≥7 e <11<br>≥11                                   |                  | MT 46%<br>MT 52%<br>MT 80%                              |                   |
| Mozaffarian et al. <sup>47</sup> | Età, sesso, eziologia cardiopatia, FEVS, pressione arteriosa, sodiemia, creatininemia, uricemia, emocromo, terapia                                | SHFM score 1<br>SHFM score 2<br>SHFM score 3<br>SHFM score 4 |                  | MI 6%/anno<br>MI 10%/anno<br>MI 25%/anno<br>MI 25%/anno |                   |

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI = morte improvvisa; MT = morte totale; SHFM = Seattle Heart Failure Model.

**Tabella 2.** Comorbidità e mortalità totale nei pazienti con cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD).

| Autori                       | Predittori di mortalità  | Score di rischio                          | Rischio di morte |        |
|------------------------------|--|---|------------------|--------|
|                              |  |   | 1 anno           | 2 anni |
| Parkash et al. <sup>48</sup> | Età >80 anni, creatinina >1.8 mg/dl, classe NYHA III-IV, FA  | 2 predittori                              | 37%              |        |
|                              |  | ≥3 predittori                             | 42%              |        |
| Lee et al. <sup>50</sup>     | Età >70 anni, malattia vascolare periferica, malattia polmonare ostruttiva, insufficienza renale, SC, diabete complicato | ≥2 predittori                             | 20%              | 35%    |
|                              |  | ≥2 predittori +<br>SC 6 mesi prima di ICD | 50%              | 65%    |
|                              |  |   |                  |        |

FA = fibrillazione atriale; SC = scompenso cardiaco.

studio SCD-HeFT in cui appare che nei pazienti di età >65 anni l'impianto del ICD si associa ad una sostanziale minore riduzione della mortalità globale rispetto a quella osservata nei pazienti di età <65 anni (14 vs 32%)<sup>20</sup>.

#### Cardiopatologia

È noto che la MI si associa più frequentemente a ben definite cardiopatie, ma soprattutto alla maggiore gravità della patologia cardiaca sottostante. Nei pazienti con FEVS <35% e/o scompenso cardiaco cronico il tasso annuo di MI varia tra 7 e 10% se la malattia di base è una cardiopatia ischemica e tra 3 e 5% se una cardiomiopatia non ischemica<sup>6-9,20,51,52</sup>. Come per l'età, anche la diminuzione della FEVS o l'incremento della classe NYHA si correlano in modo proporzionale alla MI<sup>1,2,5,51,53,54</sup>. Ciò però solo fino a certi livelli di disfunzione oltre i quali il rapporto MI/morte totale cambia notevolmente. Infatti, mentre tra i soggetti in classe funzionale NYHA II/III o con FEVS >20% la MI rappresenta circa la metà di tutte le morti, per quelli in classe NYHA III-IV/IV o con FEVS <20% o con punteggio più elevato di SHFM (Seattle Heart Failure Model) tale rapporto si riduce a circa un terzo<sup>47,55-60</sup>. Ciò è dovuto al fatto che tra questi soggetti prevale la morte per scompenso cardiaco, dissociazione elettromeccanica o causa non cardiaca<sup>61-66</sup>. Questi dati trovano conferma nei risultati degli studi SCD-HeFT e COMPANION in cui appare che nei soggetti in classe NYHA III, contrariamente a quelli in classe NYHA II, l'applicazione di un ICD non riduce significativamente la mortalità totale<sup>20</sup> e che l'impianto di un ICD non riduce significativamente la MI in presenza di valori di FEVS <20%<sup>67</sup>.

#### Considerazioni

I dati appena esposti mostrano che nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra l'età avanzata (sicuramente >80 anni, molto probabilmente >75 anni), la storia di ripetuti episodi di scompenso cardiaco, la presenza di FEVS <20% o di classe NYHA ≥III o di importante comorbidità (condizioni presenti in buona parte dei casi oggetto della nostra analisi) sono fattori che, quando presenti da soli e ancor più in combinazione, riducono significativamente e a breve termine i potenzia-

li vantaggi ottenibili dalla terapia con ICD. Anche se la consistenza di queste affermazioni è limitata dal fatto che negli studi di prevenzione primaria con ICD la popolazione che presenta queste caratteristiche non è generalmente ben rappresentata né analizzata in modo specifico tali informazioni, come suggerito da Yarnoz e Curtis<sup>49</sup>, devono essere sempre tenute presenti quando ci si accinge a porre indicazione all'impianto di un ICD.

#### Eziopatogenesi della morte improvvisa

Le tachiaritmie ventricolari causa di MI possono essere dovute a più fattori che agiscono singolarmente o in combinazione: 1) ischemia miocardica, 2) cicatrice miocardica, 3) anomalie strutturali e funzionali cardiache secondarie a processi infiammatori fibrotico-degenerativi, 4) anomalie del sistema neuroormonale, 5) predisposizione genetica, 6) farmaci<sup>1,5,68,69</sup>. Il peso di questi fattori nel determinismo della MI non può essere stabilito con sicurezza nel singolo soggetto. Certamente specifici meccanismi prevalgono in particolari patologie.

#### Ischemia miocardica

L'ischemia acuta (spontanea o indotta) gioca un ruolo di primaria importanza nel determinismo della TV/FV sia nei pazienti con cardiopatia ischemica che in quelli senza. Probabilmente rappresenta il *primum movens* della MI nel 40-50% dei casi. Ciò risulta dalle esperienze di monitoraggio elettrocardiografico intra- ed extraospedaliero, da studi autoptici e di stratificazione prognostica. Da queste osservazioni appare infatti che: 1) anomalie elettrocardiografiche indicative di ischemia transitoria precedono una TV/FV in circa il 20% dei soggetti morti improvvisamente durante un monitoraggio Holter delle 24 h<sup>70-73</sup>; 2) un trombo intracoronarico fresco o una fissurazione/rottura di placca aterosclerotica o una necrosi fresca sono presenti nel 40-50% dei pazienti affetti da malattia coronarica deceduti improvvisamente e in circa il 5% di quelli senza coronaropatia<sup>5,74-76</sup>; 3) tra i pazienti con disfunzione di pompa moderata-grave e malattia coronarica trattati con ICD, la presenza di ischemia miocardica inducibile o la comparsa di episodi ischemici spontanei identifica sottogruppi a maggior incidenza di shock appro-

priati<sup>77,78</sup>; e 4) l'inducibilità di ischemia in pazienti con IM recente identifica un sottogruppo in cui è più elevata la probabilità di indurre tachiaritmie ventricolari sostenute<sup>79</sup>.

#### *Cicatrice miocardica*

La cicatrice (substrato anatomico) è probabilmente il secondo più importante fattore causa di MI. Di frequente riscontro nei pazienti con coronaropatia (80% dei casi), ma anche e non raramente in quelli con cardiomiopatia dilatativa non ischemica (40% dei casi)<sup>74,75</sup>. Si presume che essa entri in gioco nel 30-40% di tutte le MI. Questa ipotesi è sostenuta da numerosi studi: 1) autoptici, in cui si evidenzia la mancanza di trombosi intracoronarica o fissurazione/rottura di placca o infarto fresco in circa la metà dei soggetti morti improvvisamente con cardiopatia ischemica nota e in circa un terzo di quelli con cardiomiopatia dilatativa idiopatica<sup>74,75,80</sup>; 2) di stratificazione prognostica, in cui appare che una TV sostenuta monomorfa è inducibile nei tre quarti dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco e nel 10-65% di quelli con recente IM<sup>17,80-85</sup>; 3) clinici, ove appare che in circa l'80% dei soggetti coronaropatici con TV sostenuta spontanea la rivascolarizzazione coronarica chirurgica non elimina la reinducibilità dell'aritmia<sup>80,86</sup>.

#### *Anomalie strutturali e funzionali e del sistema neurormonale*

Il rimodellamento anatomico-funzionale (fibrosi, stiramento cellulare, infiammazione, apoptosi, disfunzione secondaria dei canali del sodio e del potassio, alterazioni dell'omeostasi del calcio, ecc.) e le anomalie del sistema neurormonale (attivazione abnorme dei sistemi adrenergico, renina-angiotensina-aldosterone e dei peptidi natriuretici) giocano anch'essi un ruolo importante nel determinismo della MI, in particolare nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica. Essi, infatti, rappresentano condizioni facilitanti l'aritmogenesi ventricolare attraverso il meccanismo del rientro funzionale da dispersione di refrattarietà e/o conduzione o per induzione di abnorme automatismo o aumentata eccitabilità<sup>68</sup>.

#### *Considerazioni*

Per ottimizzare la capacità di identificare i pazienti a maggior rischio di MI è necessario identificare nel singolo paziente le più probabili cause di insorgenza di TV/FV. L'ischemia acuta spontanea ancor più di quella inducibile sembra essere il fattore maggiormente coinvolto nel meccanismo aritmogeno che porta alla MI sia in presenza che in assenza di coronaropatia. La cicatrice rappresenta sicuramente la seconda più frequente causa di TV/FV; essa è prevalentemente coinvolta nei soggetti con pregresso IM. Altri fattori, alcuni noti e ben documentabili come le anomalie del sistema neurovegetativo, altri solo recentemente individuati e per il momento più difficilmente documentabili (stiramento

cellulare, anomalie primitive del potenziale d'azione, apoptosi, ecc.) giocano un ruolo aritmogeno altrettanto importante. Per migliorare la capacità di stratificare il rischio di MI un impegno sistematico deve essere dedicato alla quantificazione del rischio ischemico, riservando massima attenzione alla selezione dei pazienti con maggior probabilità di sviluppare ischemia spontanea e alla ricerca dell'eventuale presenza: 1) del substrato anatomico, 2) del rimodellamento anatomico-funzionale cardiaco e 3) delle anomalie dell'omeostasi neurormonale.

#### *Stratificazione prognostica del rischio di morte improvvisa*

Come già sottolineato la recente pubblicazione delle linee guida sulla prevenzione primaria della MI nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra ha rivoluzionato l'iter diagnostico-terapeutico usato in passato, basato sul massiccio uso di mezzi di stratificazione non invasiva e/o invasiva<sup>7,17,81-85,87-101</sup>. L'appropriatezza di questa nuova strategia è stata ed è tuttora oggetto di ampia discussione, in particolare in caso di pazienti con cardiopatia ischemica<sup>26-40</sup>. I maggiori motivi di controversia emersi nella comunità cardiologica possono essere così sintetizzati: 1) perché utilizzare come unico criterio di selezione la FEVS che non mostra significativi vantaggi sia in termini di sensibilità che specificità predittiva rispetto ad altri parametri o combinazioni di parametri più specifici?, 2) perché adottare un uguale provvedimento terapeutico per tutti i pazienti con FEVS  $\leq 35\%$  quando vi è evidenza che all'interno di questo gruppo la probabilità di morte totale e improvvisa è differente in rapporto al grado di disfunzione ventricolare, del tipo di cardiopatia sottostante, della risposta alla terapia medica e della comorbilità associata? 3) nonostante i limiti della selezione basata sulla sola FEVS, l'approccio diagnostico-terapeutico fondato sull'assunto pragmatico che la MI rappresenta circa la metà di tutte le morti nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra rimane ancora il migliore sistema per ridurre la mortalità aritmica<sup>26-40,60,92,101-105</sup>.

È proprio vero quanto affermato più sopra? In particolare è realmente ineluttabile l'ultima considerazione? Vediamo di fare il punto sull'attuale capacità di stratificare il rischio della MI nei due contesti clinici che forniscono il maggior numero di decessi da causa tachiaritmica: la cardiopatia ischemica e quella dilatativa non ischemica.

#### *Cardiopatia ischemica*

In questo contesto la capacità di identificare i pazienti a maggior rischio di MI è più elevata rispetto a quella presente in altre forme di cardiopatia. Ciò è dovuto alla possibilità di evidenziare con relativa facilità specifiche anomalie anatomico-funzionali (substrato anatomico, ischemia inducibile, dispersione di refrattarietà, squilibrio neurovegetativo, ecc.) in grado di favorire l'inizio e il mantenimento delle TV pericolose per la vita.

Purtroppo la letteratura ci offre informazioni di differente numerosità e consistenza in rapporto ai vari periodi della malattia ischemica (IM recente, cardiopatia ischemica cronica), ma soprattutto non sempre facilmente confrontabili a causa dei differenti criteri di arruolamento dei pazienti (FEVS <40% o <30%, cardiopatia ischemica di durata variabile da pochi mesi a numerosi anni) o di endpoint ricercati (eventi aritmici maggiori e/o MI, esclusivamente MI, esclusivamente mortalità totale). Nonostante queste limitazioni un dato emerge in modo chiaro: la FEVS rappresenta un buon predittore di morte cardiaca, ma uno scadente predittore di MI e/o di arresto cardiaco. Ciò risulta dagli studi effettuati sia su pazienti affetti da IM recente (<1 mese) che da cardiopatia ischemica cronica. Nei primi appare infatti che la presenza di FEVS ridotta consente di identificare un sottogruppo con una probabilità annua di sviluppare MI o TV/FV del 10% (specificità 77%), mentre la sua assenza consente di identificare un secondo sottogruppo con un rischio di eventi del 2.5%<sup>92</sup>. Questi valori sono peggiori di quelli ottenibili quando altri marcatori vengono utilizzati da soli o in combinazione (in particolare l'inducibilità di una TV sostenuta monomorfa in pazienti preliminarmente selezionati con mezzi non invasivi; cosiddetta strategia a "due livelli") (Tabella 3)<sup>84,85,87,92,105,106</sup>. Infatti, quando tali marcatori sono positivi il rischio annuo di eventi varia tra 20 e 30% (specificità 89-99%), mentre quando sono assenti tra 1 e 2%. Da segnalare che nei pazienti appartenenti al primo gruppo l'impianto di un ICD porta ad una significativa riduzione della MI e dei ricoveri per TV<sup>17,107,108</sup>.

Anche nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica la FEVS si conferma uno scadente predittore di MI. Ciò emerge sia da indagini epidemiologiche che mostrano che solo il 19-26% dei soggetti con cardiopatia ischemica deceduti per arresto cardiaco extraospedaliero presenta una FEVS ≤30% mentre oltre la metà presenta una FEVS >50%<sup>109,110</sup>, sia da studi clinici da cui appare che la frequenza di MI è simile tra i pazienti con

FEVS ≤30% e >30%<sup>7</sup>. In particolare nei pazienti con FEVS ≤30%, contrariamente a quanto avviene per quelli con IM recente o con FEVS più elevata, l'inducibilità di una TV sostenuta non contribuisce a migliorare la capacità discriminante<sup>7,92,111</sup>. Neppure la presenza di potenziali tardivi ventricolari (PTV) sembra migliorare questa capacità. Infatti, sebbene lo studio MUSTT abbia dimostrato che in pazienti con FEVS ≤30% la presenza di PTV permette di identificare un sottogruppo ad alto rischio di MI e/o arresto cardiaco rianimato (8% annuo con PTV, 5% senza; p <0.001)<sup>112</sup>, l'applicazione in questi pazienti di un ICD non riduce la mortalità totale né quella improvvisa<sup>113</sup>. Solo la presenza dell'alternanza dell'onda T (TWA) o di anomalie della variabilità dell'intervallo RR (HRV) sembra contribuire a migliorare la selezione. La positività della prima variabile consente di stratificare la popolazione generale con alto potere predittivo negativo e di identificare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di MI/TV/FV<sup>89,93,94</sup> che trova beneficio in termini di riduzione della mortalità totale e improvvisa dall'impianto di un ICD<sup>100</sup>. La positività della seconda variabile (calcolata sia nel dominio del tempo che della frequenza) permette di identificare pazienti ad alto rischio sia di morte totale che improvvisa e con alta probabilità di sviluppare tachiaritmie ventricolari spontanee<sup>90,91,93-99</sup>. Da segnalare, in particolare, che la negatività di entrambe le variabili si associa ad una frequenza di morte totale di circa il 5-7%/anno e di MI <2.5%/anno (Tabella 4)<sup>87-91,93-99</sup>.

Anche l'ischemia miocardica sembra fornire elementi utili a migliorare la stratificazione prognostica. I dati disponibili, già citati nel capitolo precedente, sottolineano una stretta relazione tra ischemia inducibile o spontanea e comparsa di TV/VF<sup>5,69-79</sup>. Purtroppo questi dati appartengono a studi di piccole dimensioni, talvolta solo casi clinici, e non prospettici. A sostegno e conferma indiretta dell'importanza dell'ischemia nella catena di eventi che porta alla MI stanno però i risultati di ampi studi sia prospettici (MUSTT, CABG Patch) che osservazionali (CASS, ECSS) da cui emerge che nei pa-

**Tabella 3.** Capacità predittiva della morte improvvisa (MI) nei pazienti con infarto miocardico recente e disfunzione ventricolare sinistra<sup>92,105</sup>.

| Variabile   | MI+EAM entro 2 anni (%) |       | Sensibilità (%) | Specificità (%) | Pazienti positivi (%) |
|---|-------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------------|
|   | Test+                   | Test- |                 |                 |                       |
| FEVS ≤40%   | 20                      | 5     | 60 (40-86)      | 77 (60-85)      | 25-45                 |
| HRV   | 26                      | 5.5   | 50 (42-91)      | 86 (68-94)      | 27-35                 |
| FEVS ≤40% + PTV   | 38                      | 2.2   | 25-80           | 60-90           | 10-30                 |
| FEVS ≤40% o PTV + AV complesse e HRV                        | 48                      | 4.7   | —               | —               | 2                     |
| TV inducibile + FEVS ≤40% + 1 tra PTV o HRV o AV complesse* | 41                      | 3     | 55-100          | 73-99           | 12                    |

AV = aritmie ventricolari; EAM = eventi aritmici maggiori (morte improvvisa, arresto cardiaco rianimato); FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; HRV = variabilità dell'intervallo RR; PTV = potenziali tardivi ventricolari; TV = tachicardia ventricolare. \*battiti prematuri ventricolari singoli >10/h, coppie di battiti prematuri ventricolari, TV non sostenuta.

**Tabella 4.** Capacità predittiva di morte totale (MT) e morte improvvisa (MI) nei pazienti con cardiomiopatia ischemica, grave disfunzione di pompa e/o scompenso cardiaco cronico<sup>87-91,93-99</sup>.

| Variabile      | MI/TV/FV/anno (%) |       | MT/anno (%)<br>Test- | Rischio relativo MI<br>Test+ | PPN (%)    | Pazienti positivi (%) |
|----------------|-------------------|-------|----------------------|------------------------------|------------|-----------------------|
|                | Test+             | Test- |                      |                              |            |                       |
| TWA            | 7-8               | 1.2   |                      | 2.5-6                        | 84-100     | 60                    |
| HRV            | 7                 | 2.3   | 5.5                  | 2.5-4                        | 86 (68-94) | 60                    |
| HRV+ BPV/h >83 | 8                 | 1     |                      | -                            | 97         | 40                    |

BPV = battiti prematuri ventricolari; FV = fibrillazione ventricolare; HRV = variabilità dell'intervallo RR; PPN = potere predittivo negativo; TV = tachicardia ventricolare; TWA = alternanza dell'onda T.

zienti con grave disfunzione ventricolare sinistra sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica la morte totale e la MI si riducono significativamente<sup>113-117</sup>.

#### Cardiomiopatia non ischemica

In questi pazienti la capacità di stratificare il rischio di MI è meno buona di quella ottenibile nei soggetti con cardiopatia ischemica. Ciò è verosimilmente dovuto alle particolari condizioni anatomico-funzionali del miocardio (minor presenza di cicatrici, danno cellulare più diffuso, fibrosi interstiziale, apoptosi, ecc.) e del comportamento del sistema neuroormonale<sup>68</sup>. Contrariamente ai soggetti con cardiopatia ischemica la FEVS ridotta appare un discreto indicatore di aumentato rischio non solo di morte totale ma anche improvvisa. Lo studio MACAS ha infatti dimostrato che il rischio relativo di TV/FV e/o MI aumenta del 2.3% per ogni riduzione del 10% del valore della FEVS<sup>9</sup>, mentre altri studi hanno evidenziato che la capacità discriminante della FEVS aumenta ulteriormente se associata a classe funzionale NYHA  $\geq$  III<sup>118</sup>. La FEVS appare un utile mezzo anche per identificare quei pazienti che vanno incontro a una riduzione del rischio di MI. Infatti, come dimostrato da più ricercatori, un miglioramento di questo parametro >5 punti percentuali in seguito a terapia medica ottimale si associa ad una significativa riduzione della mortalità totale e aritmica fino a raggiungere, in certi casi, quella della popolazione normale di pari età<sup>102-104</sup>. Altra combinazione di elementi utili alla stratificazione sembra essere la FEVS <30% associata a TV non sostenuta; la loro contemporanea presenza o la presenza di episodi di TV non sostenuta frequenti e prolungati si accompagna ad un rischio di TV/FV/MI 8 volte più elevato rispetto a quelli senza<sup>9,119,120</sup>. Scarsa capacità discriminante sembrano invece possedere i battiti prematuri ventricolari spontanei, l'inducibilità di TV sostenuta, la presenza di PTV o di anomalie della HRV<sup>9,21,118,121-125</sup>. Ciò anche se in un recente lavoro Rashba et al.<sup>126</sup> hanno mostrato che nei pazienti dello studio DEFINTE con normalità della HRV il rischio di morte totale è praticamente nullo. Dati più confortanti sembrano invece provenire dall'analisi della TWA. Una metanalisi (sette studi) di Gehi et al.<sup>94</sup> e un recente studio di Salerno-Uriarte et al.<sup>127</sup> mostrano infatti che la "non negatività" del test permette di identificare un sot-

togruppo di pazienti con un rischio 4 volte maggiore di MI e/o aritmie ventricolari maligne e con un potere predittivo negativo del 95-97%; dato confermato dai risultati di un ampio lavoro di Bloomfield et al.<sup>89</sup> che hanno mostrato durante un follow-up di 2 anni una mortalità pressoché nulla tra i pazienti con test normale.

#### Nuovi stratificatori di rischio

Recenti studi hanno fornito nuove e interessanti informazioni nel campo della stratificazione prognostica del rischio di MI. Questi studi hanno dimostrato che alcuni parametri bioumorali quali la proteina C-reattiva specifica (PCRs) e il peptide natriuretico di tipo B (BNP) rappresentano utili mezzi per identificare sottogruppi di soggetti a maggior rischio di MI<sup>128-145</sup>. Nel 2002 Albert et al.<sup>128</sup> hanno osservato che nella popolazione generale l'aumento dei valori di PCRs predice anche di numerosi anni un rischio 3 volte maggiore di MI indipendentemente da altri fattori di rischio. In un precedente studio anche Thompson et al.<sup>129</sup> hanno evidenziato che in pazienti con cardiopatia ischemica valori elevati di PCRs si associano ad aumentato rischio combinato di IM e MI. Infine, in altri due studi pilota molto più recenti, è stato dimostrato che in pazienti con FEVS <30% o con scompenso cardiaco sottoposti ad impianto di ICD l'aumento dei valori di PCRs identifica un sottogruppo con una significativa maggior incidenza di interventi antitachicardici appropriati<sup>131</sup> e con più elevato rischio di MI<sup>132</sup>. Per quanto riguarda il secondo indicatore bioumorale di aumentato rischio di MI, Berger et al.<sup>133</sup> e Vrtovec et al.<sup>134</sup> hanno dimostrato che in pazienti con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla causa eziopatogenetica, valori elevati di BNP da soli o in combinazione con l'allungamento dell'intervallo QTc identificano un sottogruppo di pazienti (50% della popolazione) con maggior probabilità di morire improvvisamente ( $p < 0.001$ ). Valori significativamente più elevati dello stesso parametro sono presenti anche in quei pazienti portatori di ICD che ricevono un maggiore numero di shock appropriati<sup>135</sup> o che vanno incontro a recidive di eventi coronarici acuti<sup>136</sup>. Valori di BNP bassi (<135 pg/ml) si associano invece ad una mortalità globale annua dell'1-4% sia in pazienti con recente IM sia in quelli affetti da scompenso cardiaco cronico<sup>133,136</sup>.

### Considerazioni

I dati appena esposti confermano che la FEVS non dovrebbe essere utilizzata come unico criterio di stratificazione dei pazienti a rischio di MI poiché l'utilizzo di altri indicatori contribuisce, sebbene in misura non ottimale e solo in particolari contesti clinici, a migliorare l'accuratezza predittiva del processo di selezione. Gli stessi dati suggeriscono almeno due altre considerazioni: 1) l'accuratezza predittiva raggiunta da alcuni sistemi di stratificazione in particolari contesti clinici potrebbe essere sfruttata per ridurre il numero dei pazienti da sottoporre all'impianto di un ICD e 2) per migliorare l'accuratezza predittiva della MI sembrerebbe utile modificare le attuali strategie di stratificazione integrandole con alcuni dei nuovi strumenti disponibili.

Per quanto riguarda la prima considerazione si può ragionevolmente affermare che se un sottogruppo di pazienti ha una probabilità di morire improvvisamente o di sviluppare TV/FV 3 o più volte maggiore rispetto ad un altro e se il sottogruppo identificato a minor rischio mostra una probabilità di eventi <2-2.5%/anno è evidente che il primo merita sicuramente di ricevere un ICD mentre il secondo potrebbe anche essere escluso dal trattamento. Ciò perché in pazienti con un rischio di eventi <3%/anno è obiettivamente difficile: 1) poter dimostrare una significativa diminuzione della frequenza della MI dall'impianto di un ICD quando dai dati SCD-HeFT appare che la sua applicazione non riduce la mortalità entro il primo anno e la riduce di solo l'1.8%/anno in quelli successivi, 2) proporre di impiantare un ICD quando il rischio di complicanze intra- e postoperatorie gravi (anche mortali) è del 4-5% e quando oltre tre quarti dei pazienti impiantati non riceverà alcun beneficio dal ICD (vedi paragrafo "Problemi etici"). Non a caso sulla base dell'elevata accuratezza predittiva negativa della TWA e della dimostrazione che la sua assenza potrebbe consentire di ridurre notevolmente il numero di impianti di ICD da effettuare per salvare una vita (9 nel gruppo "positivi" contro 76 nel gruppo "non negativi")<sup>100</sup> gli estensori delle più recenti linee guida AHA-ACC-ESC sul trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della MI e i Servizi Medicare e Medicaid negli Stati Uniti hanno suggerito l'uso della TWA come utile mezzo per migliorare la stratificazione prognostica della MI<sup>146,147</sup>. E allora, perché non utilizzare altre possibilità di selezione quando la specificità del metodo o il suo potere predittivo negativo è simile a quello fornito dall'assenza della TWA? Anche se questi mezzi consentono di identificare solo un terzo o meno dei pazienti, il vantaggio per il singolo paziente e per la collettività è pur sempre benvenuto. Vantaggio che purtroppo non viene offerto ai pazienti con recente IM che pur avendo un alto rischio di MI/TV/FV nei primi 30 giorni dopo l'IM<sup>148</sup> (soprattutto quelli appartenenti alle classi Killip più elevate o con bassi valori di pressione arteriosa<sup>149</sup>) e pur potendo essere stratificati in modo accurato (ad esempio strategia a "due livelli")<sup>84,85,92</sup>, secondo le attuali linee guida non dovrebbe-

ro essere valutati né trattati con un ICD prima che siano passati almeno 40 giorni dall'evento acuto. Ciò a seguito dei risultati di un unico studio (DINAMIT) che mostra che in pazienti con recente IM e anomalie della HRV l'applicazione di un ICD non riduce la mortalità globale nonostante una significativa riduzione della MI<sup>107</sup>. Sulla base dei risultati di questo e di altri studi<sup>17,108</sup> e in base a considerazioni di carattere etico, perché questi pazienti (peraltro in numero <20% della popolazione totale e in gran parte potenziali candidati all'impianto di un ICD una volta superato il quarantesimo giorno dall'IM) dovrebbero essere privati dell'effetto salvavita offerto da un ICD? Un recupero dei sistemi di selezione sviluppati in passato, opportunamente aggiornati in funzione della differente patomorfosi delle sindromi coronariche acute, è auspicabile.

Per quanto riguarda la seconda considerazione noi riteniamo che esistano sufficienti evidenze per sostenere che la ridotta accuratezza predittiva delle strategie di stratificazione fino ad ora utilizzate deriva molto probabilmente dal fatto che in passato queste sono state soprattutto indirizzate alla ricerca di anomalie elettrofisiologiche e in minima parte alla valutazione del rischio ischemico. Rischio ischemico inteso non come ricerca di ischemia residua, ma come previsione di eventi ischemici acuti. Causa questi ultimi di almeno il 40% degli arresti cardiaci tachiaritmici e probabilmente principale motivo della ridotta sensibilità predittiva (circa 60%) delle strategie fino ad ora utilizzate (queste due percentuali possono essere ritenute solo una fortuita coincidenza numerica?). In questo sforzo di stratificazione affidato in passato sostanzialmente ai test provocativi ergometrici o ecocardiografici sembra che ora possano venirci in aiuto nuovi strumenti quali il dosaggio della PCRs e del BNP. La PCRs attraverso l'identificazione del rischio di instabilità della placca aterosclerotica<sup>128-132,137,138</sup>, il BNP attraverso l'identificazione di anomalie anatomico-funzionali (stiramento miocellulare, ischemia cellulare cronica, ecc.) che rappresentano potenti stimoli aritmogeni<sup>68,136,139-145</sup>. I dati a questo proposito, sebbene poco numerosi, sembrano tuttavia sufficientemente convincenti per auspicare un sistematico inserimento dei due marker nei percorsi di stratificazione prognostica del rischio aritmico.

### Dissincronia cardiaca

La recente pubblicazione dei risultati degli studi CARE-HF e COMPANION ha aggiunto nuovi motivi di riflessione e incertezza a proposito delle indicazioni all'impianto di un ICD nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra<sup>19,150,151</sup>. Nel primo studio prospettico e randomizzato, condotto su oltre 800 pazienti con scompenso cardiaco refrattario, FEVS <36% e dissincronia cardiaca, durante un follow-up medio di 36 mesi la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è associata a una riduzione relativa della mortalità totale del 40% (p <0.0001) e del 46% di quella improvvisa (p <0.005). Nei pazienti trattati con CRT il tasso annuo

di MI è risultato 2.5 vs 4.5% in quelli trattati con sola terapia medica<sup>151</sup>. Nel secondo studio, anch'esso prospettico e randomizzato, condotto su oltre 1500 pazienti con caratteristiche simili al precedente, la CRT associata all'applicazione di un ICD ha prodotto durante un follow-up medio di 15 mesi una riduzione relativa della mortalità totale del 36% rispetto alla terapia medica ( $p < 0.003$ ), ma non rispetto alla sola CRT<sup>19</sup>. Lo stesso studio ha mostrato un altro dato interessante e cioè che la CRT più ICD sembra mostrare una progressiva, seppure non significativa, perdita di efficacia con l'aumentare dell'età (riduzione mortalità: 42% in pazienti con età  $\leq 65$  anni, 31% in pazienti con età  $> 65$  anni)<sup>53</sup>.

### Considerazioni

I dati appena esposti suggeriscono che: 1) non esistono dati inequivocabili che nei pazienti sottoposti a CRT l'impianto di un ICD consente di ridurre ulteriormente la mortalità totale o improvvisa in misura statisticamente significativa; 2) come sottolineato recentemente anche in un commento editoriale di Tavazzi<sup>152</sup> è obiettivamente difficile poter dimostrare una possibile ulteriore diminuzione della mortalità totale con l'applicazione di un ICD quando la frequenza di MI/anno che si osserva nei pazienti sottoposti a CRT si attesta sul 2.5%; 3) anche nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario e dissincronia cardiaca l'età avanzata sembra essere un fattore che mitiga l'efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità totale; e 4) in considerazione anche dei dati epidemiologici precedentemente esposti, nei soggetti con età avanzata (sicuramente  $> 80$  anni) e indicazione alla CRT l'applicazione di un ICD dovrebbe essere esclusa.

### Prevenzione della morte improvvisa con amiodarone

Tra la fine degli anni '80 e la metà degli anni '90 numerose ricerche hanno dimostrato una buona efficacia dell'amiodarone (da solo o in combinazione con betabloccanti) quando somministrato per la prevenzione primaria della MI/arresto cardiaco tachiaritmico sia nei pazienti con recente IM e disfunzione di pompa che in quelli con grave insufficienza cardiaca<sup>153-155</sup>. I dati a questo proposito dicono che: 1) nei pazienti con recente IM e FEVS  $\leq 30\%$  la frequenza di MI e/o arresto cardiaco rianimato a 2 anni è l'8% in quelli trattati con amiodarone e il 12% in quelli non trattati ( $p < 0.006$ )<sup>155</sup>; 2) nei pazienti con pregresso IM o con grave disfunzione ventricolare sinistra (metanalisi di Stanford), durante un follow-up medio di 1 anno, il trattamento con amiodarone riduce in modo significativo sia la mortalità totale (odds ratio 0.81;  $p < 0.01$ ) che improvvisa (odds ratio 0.58;  $p < 0.001$ )<sup>154</sup>; e 3) l'associazione betabloccanti-amiodarone riduce in modo significativo il rischio di morte cardiaca ( $p = 0.05$ ) e di MI e/o arresto cardiaco rianimato ( $p = 0.03$ ) con un trend in diminuzione anche per quanto riguarda la mortalità globale ( $p = 0.1$ )<sup>153</sup>. Da questi studi appare inoltre che gli effetti indesiderati (sporadicamente mortali) motivo di so-

spensione del farmaco si presentano in circa il 14% dei pazienti<sup>156</sup>.

### Considerazioni

In pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra e assenza di TV/FV spontanea la somministrazione di amiodarone da solo o in combinazione con betabloccanti si associa ad una riduzione della mortalità totale e improvvisa che sebbene non paragonabile a quella ottenibile con l'ICD è pur sempre significativa. L'incidenza di effetti indesiderati (mai mortali) dovuti alla sua somministrazione è sovrapponibile a quella osservata nei pazienti trattati con ICD. Nonostante lo studio SCD-HeFT non abbia confermato questi risultati<sup>20</sup>, la numerosità degli studi e delle popolazioni analizzate e la consistenza dei risultati sembrano autorizzare a ritenere che l'amiodarone, soprattutto quando somministrato in associazione con i betabloccanti, può essere un'accettabile soluzione per la prevenzione primaria della MI in particolari condizioni cliniche. In accordo con quanto suggerito da Alboni<sup>157</sup> l'uso dell'amiodarone eventualmente in combinazione con betabloccanti potrebbe essere riservato a pazienti selezionati: molto anziani con discreta aspettativa di vita o con grave comorbilità.

### Problemi etici

La valutazione del beneficio ottenuto da un particolare provvedimento terapeutico dovrebbe sempre tenere in considerazione tre aspetti: 1) la sua reale efficacia, 2) il vantaggio ottenuto dal paziente (allungamento della vita e/o miglioramento della qualità della vita) e 3) il costo sociale. L'applicazione di un ICD in prevenzione primaria in pazienti selezionati esclusivamente sulla presenza di grave insufficienza ventricolare sinistra indubbiamente salva la vita, spesso la allunga. Ma di quanto? E a scapito di quali e quanti altri problemi?

A causa della natura invasiva dell'intervento e del fatto che questo si accompagna a non trascurabili limitazioni della libertà individuale e a potenziali riduzioni del benessere individuale (fastidio psicologico da dipendenza da strumento salvavita, timore/rischio di sprogrammazione del generatore, limiti alla guida, necessità di controlli periodici, timore di ricevere shock, ecc.) la qualità della vita del soggetto che riceve un ICD viene comunque alterata se non ridotta<sup>158,159</sup>. Se a questo dato di fatto si aggiunge poi la valutazione del rapporto vantaggi/svantaggi individuale e collettivo le perplessità dal punto di vista etico sull'utilità di questo provvedimento terapeutico somministrato secondo le indicazioni delle linee guida assumono una certa consistenza. In questa analisi l'attenzione deve essere concentrata su quattro aspetti del problema. Il primo è il numero di pazienti da trattare per salvare una vita (NNT). Nello studio MADIT-II questo valore è 133 a 1 anno dall'impianto, 17 a 2 anni e 8 a 3 anni; nello studio DEFINITE è 28 a 1 an-



no e 16 a 2 anni. In particolare, nello studio SCD-HeFT il NNT a 1 anno è infinito (nessuna differenza di mortalità tra trattati con ICD e no), 20 a 3 anni e 14 a 5 anni. Valori molto minori di NNT sono presenti negli studi ove la selezione dei pazienti da impiantare è stata più severa; per esempio nello studio MUSTT il NNT a 1 anno è 15, a 2 anni 4.7 e a 3 anni 2.5<sup>160</sup>. Il secondo problema è la frequenza di effetti indesiderati e complicanze legate all'applicazione di un sistema impiantabile di cardioversione-defibrillazione. L'analisi dei dati degli studi SCD-HeFT, MADIT-II, DEFINITE e COMPANION evidenzia una frequenza di complicanze gravi precoci (pneumotorace, emotorace, tamponamento cardiaco) variabile tra 1.3 e 8% e tardive (rottura di catetere, infezione della tasca, ecc.) tra 4.4 e 9%<sup>8,18-20</sup> con una frequenza che sembra essere più consistente tra i pazienti di età >65 anni, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di diabete o malattie croniche debilitanti il sistema immunitario<sup>161</sup>. Shock inappropriati, inoltre, vengono erogati nel 9-11% dei casi<sup>18,20</sup>. Nello studio DEFINITE in particolare questa percentuale supera quella degli shock appropriati<sup>8</sup>. Il terzo problema da tenere in considerazione è il rischio di sostituzione di componenti del sistema per malfunzionamento. Questo dato generalmente non viene fornito dai ricercatori dei vari studi probabilmente a causa della loro precoce chiusura. A tale proposito tuttavia sembra interessante segnalare che negli Stati Uniti durante il periodo 2000-2003, solo per malfunzionamenti del generatore sono state effettuate 2.1 sostituzioni ogni 100 impianti<sup>162</sup> e che in Canada negli anni 2004-2005 complicanze gravi successive a sostituzione di generatori per "recall" delle industrie (anche morti per estrazione di cateteri infetti) sono state osservate nel 5.8% dei casi<sup>163</sup>. Il quarto problema, forse il più importante, è il potenziale vantaggio ottenibile dall'impianto di un ICD in funzione del tempo di utilizzazione dell'apparecchio. Questo aspetto è stato studiato molto attentamente in un recente lavoro di Salukhe et al.<sup>160</sup>. Da tale studio risulta che il beneficio (riduzione mortalità, anni di vita guadagnati) ottenuto dall'applicazione di un ICD cresce con il tempo e, in particolare, che questa crescita non è lineare, ma logaritmica. Infatti, considerando pari a 100 il vantaggio ottenuto a 3 anni dall'impianto, quello ottenuto a 1 anno è circa 15, mentre quello ottenuto a 2 anni è 50. In altri termini ciò significa che per ottenere la metà della riduzione assoluta della mortalità raggiungibile a 3 anni devono passarne almeno 2<sup>160</sup>. Considerando infine che solo un quarto dei pazienti trattati riceve interventi appropriati per TV/FV (MADIT-II 24%, SCD-HeFT 21%), ne consegue che i rimanenti tre quarti non ricevono alcun beneficio nonostante siano stati sottoposti a una procedura chirurgica a rischio di gravi complicanze peri- e postoperatorie, ad almeno un'induzione di FV e, in una discreta percentuale di casi, all'erogazione di shock inappropriati. Senza dimenticare che una parte di questi pazienti è pure candidata ai potenziali rischi di almeno un altro intervento per la sostituzione del generatore.

### Considerazioni

I dati appena esposti suggeriscono alcune riflessioni: 1) è eticamente corretto sottoporre a provvedimenti terapeutici gravati da almeno un 10% di rischio di complicanze gravi (anche mortali) un gruppo di pazienti che riceverà un vantaggio solo in un quarto dei casi?; 2) è eticamente corretto sottoporre ad un trattamento terapeutico soggetti che riceveranno un vantaggio ragionevolmente accettabile solo dopo 2 anni dall'inizio della stessa se non si prevede per questi un'aspettativa di vita per lo meno sovrapponibile? (le attuali linee guida suggeriscono il limite di almeno 1 anno); 3) visto il maggior rischio di complicanze e la minore efficacia dell'ICD nei pazienti più anziani, perché non porre un ragionevole limite di età (ad esempio 80 anni, con possibili eccezioni in funzione dell'età biologica) per l'applicazione dell'ICD?; 4) vista la dimostrata efficacia della terapia amiodaronica più betabloccante nei pazienti con cardiopatia ischemica e grave disfunzione ventricolare sinistra, perché non rivalutare il suo utilizzo in casi selezionati? Come sottolineato da Brennan<sup>32</sup> in un recente editoriale pubblicato sulla rivista *Pacing and Clinical Electrophysiology*, il fatto che circa tre quarti dei pazienti che ricevono un ICD con indicazione MADIT-II-SCDHeFT non traggono alcun vantaggio dalla terapia pur essendo sottoposti al rischio di complicanze, non può essere accettato da un punto di vista etico senza almeno una profonda riflessione<sup>32</sup>. Secondo il codice deontologico il "buon medico" deve prescrivere una terapia che sia efficace a risolvere il problema del suo paziente senza procurargli svantaggio<sup>164</sup>. Le decisioni sul comportamento relativo a tale problema non sono semplici da assumere e obiettivamente non possono essere lasciate alla discrezione del singolo medico che da solo non può analizzare e giudicare aspetti del vivere umano fortemente condizionati dalla cultura, dalle esperienze individuali, dalla religione, dalle ordinazioni sociali e dal livello economico di una popolazione. Esse invece dovrebbero essere definite e suggerite da commissioni *ad hoc* in cui siano rappresentate tutte le componenti sociali. Il medico dovrebbe limitarsi ad esporre nel modo più dettagliato e informato possibile i vantaggi e gli svantaggi derivanti dalla cura proposta, verificare la buona comprensione dell'informazione fornita e raccogliere il parere del paziente.

È proprio vero che tutti i pazienti preferiscono vivere nonostante una qualità di vita talvolta scadente o che preferiscono una morte per scompenso cardiaco piuttosto che una indolore per arresto cardiaco?

### Problemi economici

La dimostrazione che nei pazienti con bassa FEVS l'impianto di un ICD riduce significativamente la mortalità totale per riduzione della MI significa un maggior ricorso a tale provvedimento terapeutico e di conseguenza maggiori risorse finanziarie e umane da alloca-

re. In sistemi sanitari gravati da richieste di prestazioni diagnostico-terapeutiche sempre più numerose e costose e da risorse finanziarie limitate, le scelte mediche devono essere attentamente ponderate per garantire prestazioni sanitarie appropriate a tutta la popolazione senza produrre deficit di bilancio e senza privare altri pazienti di terapie più efficaci. In questo contesto il medico deve quindi contribuire a individuare percorsi operativi clinicamente, eticamente e socialmente sostenibili. Queste considerazioni nascono dal fatto che sulla base delle più recenti indagini epidemiologiche è stato ipotizzato che negli Stati Uniti nell'anno 2005 circa 500 000 pazienti avrebbero potuto beneficiare di un ICD per una spesa di circa 25 miliardi di dollari (solo per la loro applicazione)<sup>40</sup> mentre in Europa (dati del registro EuroHeart Failure Survey riguardanti le nazioni aderenti all'ESC: circa 900 milioni di abitanti) tale numero potrebbe variare tra 2 e 2.5 milioni<sup>165</sup>. In Italia poi lo stesso numero potrebbe attestarsi tra 100 000 e 125 000 per una spesa di 1.5-1.9 miliardi di euro (circa il 2% di tutta la spesa sanitaria nazionale del 2006). Queste cifre appaiono difficilmente sostenibili per qualsiasi sistema sanitario e suggeriscono la ricerca di soluzioni per un loro contenimento. Un mezzo utile a questo scopo, pur se caratterizzato da alcuni limiti (stime derivate generalmente dall'applicazione di modelli teorici decisionali, dati per costruire i modelli derivati da studi con follow-up brevi, discrezionalità nella costruzione dei modelli, analisi concepite sull'assunto non corretto che il beneficio dovuto all'ICD è costante nel tempo), è rappresentato dalle cosiddette analisi del rapporto costi/benefici di una data terapia<sup>166-170</sup>. Attualmente i parametri più comunemente utilizzati per calcolare questo rapporto sono il "costo aggiuntivo per ogni anno di vita salvata" (*life years saved*, LYS) e il "costo aggiuntivo per anno di vita salvata vissuta qualitativamente bene" (*quality adjusted life years saved*, QALY). Quest'ultimo è ormai il parametro di riferimento. Secondo la più recente letteratura, il valore massimo accettabile di questi due rapporti dovrebbe essere 40-60 000\$ per il LYS e 50-80 000\$ per il QALY (non esistono dati che riguardino la realtà italiana)<sup>171-173</sup>.

L'analisi dei dati nel dettaglio mostra che in pazienti tipo MADIT-II il QALY è molto più favorevole se l'età del paziente al momento dell'impianto è 40 anni piuttosto che 80 anni, se l'efficacia dell'ICD nel ridurre la MI è 100% piuttosto che 68% (dato reale dello studio MADIT-II) o 30% o se la sostituzione del generatore avviene ogni 11 anni anziché ogni 5 o ogni 2-3 (Tabelle 5 e 6)<sup>167,168</sup>. Analogamente per i pazienti tipo SCD-HeFT, il QALY può passare da 45 600\$ se si assume un'elevata efficacia dell'ICD a 70 200\$ se si assume il dato di efficacia reale (riduzione della mortalità 23%) a 368 000\$ se si assume una scarsa efficacia. Per i pazienti tipo COMPANION in rapporto alla differente efficacia dell'ICD, il QALY passa da 36 100\$ (alta efficacia) a 50 300\$ (dato reale: riduzione della mortalità 40%) a 123 000\$ (bassa efficacia) (Tabella 6)<sup>167</sup>. Il

**Tabella 5.** Rapporto costi/benefici della terapia con cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti "MADIT-II simili"<sup>168</sup>.

| Variabile                            | QALY (\$) |
|--------------------------------------|-----------|
| Età (anni)                           |           |
| 40                                   | 35 000    |
| 60                                   | 65 000    |
| 80                                   | 91 000    |
| Riduzione della morte improvvisa (%) |           |
| 100                                  | 35 000    |
| 68                                   | 50 000    |
| 30                                   | 100 000   |
| Sostituzione generatore (anni)       |           |
| 2-3                                  | 90 000    |
| 5-6                                  | 58 100    |
| 11                                   | 45 000    |

QALY = anni di vita salvati vissuti qualitativamente bene.

**Tabella 6.** Rapporto costi/benefici della terapia con cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti "SCD-HeFT simili", "COMPANION simili" e "MUSTT simili"<sup>167</sup>.

| Variabile                      | Studi (QALY \$) |           |        |
|--------------------------------|-----------------|-----------|--------|
|                                | SCD-HeFT        | COMPANION | MUSTT  |
| Riduzione della mortalità      |                 |           |        |
| Elevata                        | 45 600          | 36 100    | 28 800 |
| "Caso base"                    | 70 200          | 50 300    | 34 000 |
| Bassa                          | 368 000         | 123 000   | 47 600 |
| Costo generatore (\$)          |                 |           |        |
| 28 000                         | 70 000          |           | 34 000 |
| 10 000                         | 52 000          |           | 27 900 |
| Sostituzione generatore (anni) |                 |           |        |
| 3                              | 88 000          | 60 000    | 42 000 |
| 5                              | 73 000          | 50 000    | 37 000 |
| 7                              | 65 000          | 43 000    | 30 000 |

QALY = anni di vita salvati vissuti qualitativamente bene.

QALY varia significativamente anche in funzione del costo del generatore ma in misura meno importante rispetto ad altre variabili quali l'efficacia dell'ICD o l'età dei pazienti o la frequenza delle sostituzioni del generatore (Tabelle 5 e 6)<sup>167,168</sup>. Dati simili provengono anche da Chen e Hay<sup>166</sup> e dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) che in base ad una "case base analysis" hanno dimostrato nei pazienti SCD-HeFT simili un QALY variabile tra 85 000\$ (pari a 46 000£) e 97 800\$<sup>165,170</sup>.

#### Considerazioni

Quanto appena esposto conferma ed evidenzia alcuni aspetti di particolare interesse: 1) anche da queste analisi appare che l'età avanzata, la comorbilità e l'efficacia dell'ICD nel ridurre la MI/morte globale giocano un ruolo fondamentale nel calcolo del rapporto costi/benefici; 2) il rapporto costi/benefici stimato è influenzato

fortemente dai valori attribuiti alle variabili utilizzate; 3) il valore del rapporto non è tanto influenzato dai costi dei materiali quanto dai parametri clinici<sup>166-168</sup>. Questi dati pongono però un più importante problema di carattere etico e sociale che si colloca ancora più a monte rispetto al processo decisionale medico e cioè: quanto vale una vita umana e quanto è disposta a pagare una società per guadagnare un anno di vita di un cittadino? Una risposta a questa domanda non può essere data dal singolo medico che in un dato momento può/deve scegliere la soluzione più appropriata per il suo paziente, ma deve scaturire dal contributo di più componenti sociali (medici, pazienti, politici, erogatori di risorse, ecc.). Attualmente questa risposta non è disponibile sia in Italia che in altre nazioni. Negli Stati Uniti si ritiene che un valore ragionevolmente accettabile possa essere rappresentato dal doppio del guadagno annuale di una persona<sup>174</sup>. Basandosi su questo assunto, indipendentemente dal giudizio etico che se ne può dare, appare evidente che se si considera come accettabile un valore soglia costo/beneficio  $\leq 50-60\ 000\$$  per QALY<sup>171-174</sup> una buona parte degli attuali impianti risulta eccessivamente costosa rispetto ai vantaggi ottenibili. Sebbene le analisi costo-efficacia, come sostenuto da Neumann et al.<sup>175</sup>, non debbano condizionare le decisioni terapeutiche, possono essere un valido aiuto per definire meglio i modi con cui preservare il valore delle risorse economiche investite e un mezzo per promuovere un documentato consenso all'allocazione corretta delle risorse<sup>175</sup>. Nel processo decisionale riguardante le indicazioni all'impianto di un ICD queste informazioni devono essere sempre tenute a mente.

## Conclusioni

Molteplici problemi entrano in gioco ogniquale volta si debba stabilire la linea terapeutica più idonea per la prevenzione primaria della MI nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Spesso le indicazioni suggerite dalle linee guida non sembrano adeguarsi pienamente al caso specifico o fugare i dubbi e le incertezze che accompagnano il medico che deve decidere. Tali decisioni, infatti devono necessariamente tenere in considerazione esigenze cliniche, etiche ed economico-sociali non di rado contrastanti. Un approccio multidisciplinare può dunque agevolare la scelta più appropriata. Scelta che deve basarsi su solidi elementi di supporto poiché, nell'ipotesi di una sua discordanza dalle indicazioni delle linee guida, il medico proponente potrebbe porsi a rischio di rivendicazioni da parte del paziente o dei familiari. In questo processo il medico non è totalmente disarmato poiché al momento vengono in suo aiuto alcune certezze: 1) tra i pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra senza storia di TV sostenuta o FV esistono sottogruppi a differente rischio di MI; 2) in particolari contesti clinici è possibile identificare con soddisfacente accuratezza i pazienti a maggio-

re o minore rischio di MI; 3) tre quarti dei pazienti con FEVS  $\leq 35\%$  sottoposti all'impianto di un ICD per la prevenzione primaria della MI non riceve alcun trattamento antitachicardico appropriato; 4) il maggior beneficio dall'impianto di un ICD si ottiene quanto maggiore è la teorica aspettativa di vita in assenza di terapia antitachicardica; 5) in particolari condizioni cliniche l'applicazione di un ICD è gravato da un rapporto costo/beneficio particolarmente sfavorevole; 6) in particolari condizioni cliniche è possibile utilizzare terapie mediche alternative all'ICD con accettabili garanzie di efficacia. Queste informazioni dovrebbero essere sempre tenute a mente e utilizzate caso per caso per formulare la soluzione diagnostico-terapeutica ritenuta più adeguata da trasmettere al paziente e ai suoi familiari e per consentire una decisione il più possibile informata e condivisa.

In estrema sintesi si può quindi concludere che la terapia con ICD per la prevenzione primaria della MI nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra non dovrebbe essere estesa a tutta la popolazione con FEVS  $\leq 35\%$ . Dato per scontato che l'impianto di un ICD va evitato quando il paziente, in grado di intendere e ampiamente informato, rifiuta l'intervento:

- 1) l'applicazione di un ICD potrebbe essere evitata nei pazienti: a) con rischio di MI o arresto cardiaco  $< 2-3\%$ /anno o identificabili a basso rischio con un potere predittivo negativo  $> 96\%$ ; b) di età  $> 80$  anni (ad eccezione di quelli con un'aspettativa di vita  $> 2-3$  anni); c) con FEVS  $< 20\%$  e/o in classe funzionale NYHA III/IV-IV nonostante terapia medica piena e senza criteri per porre indicazione alla CRT; d) con cardiomiopatia dilatativa idiopatica in cui la FEVS dopo terapia appropriata (in particolare dopo terapia betabloccante) migliora in modo significativo; e) con cardiopatia ischemica e FEVS  $> 30\%$  in assenza di inducibilità di tachiaritmie ventricolari sostenute;
- 2) l'indicazione all'applicazione di un ICD dovrebbe essere posta con cautela nei pazienti di età  $> 75$  anni e significativa comorbilità che faccia prevedere un elevato rischio di morte entro 2-3 anni, nonostante la terapia con ICD;
- 3) l'impianto di un ICD dovrebbe essere indicato nei pazienti con recente IM identificati ad alto rischio di eventi aritmici maggiori.

Per i pazienti appartenenti ai primi due gruppi un'alternativa all'impianto di un ICD potrebbe essere l'uso, se possibile, di amiodarone eventualmente in combinazione con betabloccanti.

In questa revisione sono state rappresentate le più importanti problematiche che accompagnano il lavoro quotidiano del cardiologo, in particolare dell'aritmologo interventista, nel momento in cui deve scegliere la migliore terapia per la prevenzione primaria della MI nel paziente con grave disfunzione ventricolare sinistra. Le considerazioni ed i suggerimenti proposti non hanno assolutamente l'ambizione di far modificare l'operato dei colleghi, ma di essere un ulteriore spunto per

continuare il processo di riflessione già da tempo avviato e per iniziare a coinvolgere nella discussione non solo medici ma anche sociologi, bioetici, economisti e decisori istituzionali.

## Riassunto

La morte improvvisa (MI) rappresenta un grave problema medico e socio-economico poiché ogni anno colpisce circa 1 persona su 1000. Essa è generalmente dovuta ad una tachicardia o ad una fibrillazione ventricolare. Mezzi terapeutici idonei ad interrompere tali aritmie sono estremamente necessari. Nell'ultimo decennio il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) si è dimostrato un efficace rimedio per ridurre la mortalità totale e improvvisa nei pazienti ad alto rischio di MI sia quando utilizzato in prevenzione secondaria che in prevenzione primaria. Per la prevenzione primaria della MI le attuali linee guida prevedono l'impianto di un ICD nei pazienti selezionati solo sulla base della presenza di una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30-35\%$ . Tale criterio scarsamente sensibile e specifico comporta la necessità di impiantare apparecchi molto costosi in un grande numero di soggetti per salvare solo pochi individui. Una maggiore selezione dei pazienti è auspicabile sia da un punto di vista clinico che etico ed economico. Sulla base dei dati epidemiologici e clinici disponibili e delle chiare evidenze derivanti da studi di stratificazione prognostica sembra già oggi possibile raggiungere questo obiettivo. I pazienti anziani o con grave comorbidità o quelli identificati a rischio molto basso di MI potrebbero essere esentati dall'impianto di un ICD.

*Parole chiave:* Cardioverter-defibrillatore impiantabile; Linee guida; Morte cardiaca improvvisa.

## Bibliografia

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 865-908.
2. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
3. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
4. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 98-102.
5. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
6. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, for the MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1459-65.
7. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al, for the MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2002; 106: 2466-72.
8. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al, for the Defibrillators in

- Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
9. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.
10. Cannom DS, Prystowsky EN. Management of ventricular arrhythmias: detection, drugs, and devices. *JAMA* 1999; 281: 172-9.
11. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 347: 1242-7.
12. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. 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.
13. The Antiarrhythmics 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.
14. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
16. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
17. Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G, et al. Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1901-7.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the 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.
19. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with and without an implantable defibrillator in advance chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
20. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
21. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-8.
22. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al, for the AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-12.

23. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
24. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Available at <http://www.escardio.org>
25. Lunati M, Bongiorno MG, Boriani G, et al. Linee guida AIAC 2006 all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) e defibrillatori automatici impiantabili (ICD). *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 2005; 8: 1-58.
26. Reynolds MR, Josephson ME. MADIT II (Second Multi-center Automated Defibrillator Implantation Trial) debate: risk stratification, costs, and public policy. *Circulation* 2003; 108: 1779-83.
27. Moss AJ. Everyone with an ejection fraction  $\leq 30\%$  should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2542-8.
28. Buxton A. Not everyone with an ejection fraction  $\leq 30\%$  should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2537-42.
29. Fisher JD. Who needs a defibrillator? The beat goes on. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1727-8.
30. Prystowsky EN. Primary prevention of sudden cardiac death: the time of your life. *Circulation* 2004; 109: 1073-5.
31. Stevenson WG, Epstein LM. Predicting sudden death risk for heart failure patients in the implantable cardioverter-defibrillator age. *Circulation* 2003; 107: 514-6.
32. Brennan FJ. Ethical issues with implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 897-900.
33. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision memorandum for implantable cardioverter defibrillators (CAG-00157N). Available at <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=39>.
34. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 445-52.
35. Moss AJ. Comments on ethical issues with implantable defibrillators by F. James Brennan [comment]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 900.
36. Rahmoeller G. Comments on ethical issues with implantable defibrillators by F. James Brennan [comment]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 899.
37. Disertori M, El-Sherif N. Primary prevention of sudden cardiac death. Do we need to implant a defibrillator in all patients with low ejection fraction? *Ital Heart J* 2004; 5: 643-7.
38. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999; 353: 743-6.
39. Zipes DP. Implantable cardioverter-defibrillator. A Volkswagen or a Roll Royce: how much will we pay to save a life? *Circulation* 2001; 103: 1372-4.
40. McClellan MB, Tunis SR. Medicare coverage of ICDs. *N Engl J Med* 2005; 352: 222-4.
41. Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M, for the ATMA Investigators. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004; 147: 837-40.
42. Escobedo LG, Zack MM. Comparison of sudden and non-sudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996; 93: 2033-6.
43. Owen A. Life expectancy of elderly and very elderly patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 1322.
44. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1892-8.
45. US Social Security Administration. Actuarial Publications. Period Life Table 2003. Available at <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>.
46. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003; 89: 605-9.
47. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116: 392-8.
48. Parkash R, Stevenson WG, Epstein LM, Maisel WH. Predicting early mortality after implantable defibrillator implantation: a clinical risk score for optimal patient selection. *Am Heart J* 2006; 151: 397-403.
49. Yarnoz MJ, Curtis AB. Why cardioverter-defibrillator implantation might not be the best idea for your elderly patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 367-71.
50. Lee DS, Tu JV, Austin PC, et al. Effect of cardiac and non-cardiac conditions on survival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2408-15.
51. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF, et al, for the ATLAS Investigators. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure: a report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1601-12.
52. Grimm W. Clinical trials of prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: what we have learned and what can we expect from future trials? *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 463-7.
53. Daubert JP, Sesselberg HW, Huang DT. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention: how do the data pertain to the aged? *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 88-92.
54. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al, for the COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure - COMET. *Am Heart J* 2005; 149: 370-6.
55. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
57. 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.
58. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
59. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
60. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al, for an expert panel participating in a Duke Clinical Research Institute-sponsored conference. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005; 149: 1020-34.
61. 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.
62. Kempf FC Jr, Josephson ME. Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1577-82.
  63. Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, Baga JJ, Schuger CD. Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: clinical context, arrhythmic events and device responses. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 24-32.
  64. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85 (1 Suppl): 150-156.
  65. Dorian P, Connolly S, Yusuf S. The impact of left ventricular dysfunction on outcomes with the implantable defibrillator. *Am Heart J* 1994; 127 (4 Pt 2): 1159-63.
  66. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 179-86.
  67. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-72.
  68. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004; 95: 754-63.
  69. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997; 96: 3215-23.
  70. Maseri A, Chierchia S. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 25: 169-92.
  71. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, Gottlieb SO. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1991; 68: 785-8.
  72. 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.
  73. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
  74. 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.
  75. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
  76. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation* 1992; 85 (1 Suppl): 119-124.
  77. Elhendy A, Chapman S, Porter TR, Windle J. Association of myocardial ischemia with mortality and implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with coronary artery disease at risk of arrhythmic death. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1721-6.
  78. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al, for the MADIT-II Investigators. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1712-20.
  79. Paganelli F, Barnay P, Imbert-Joscht I, et al. Influence of residual myocardial ischaemia on induced ventricular arrhythmias following a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1931-7.
  80. Meissner MD, Akhtar M, Lehmann MH. Nonischemic sudden tachyarrhythmic death in atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1991; 84: 905-12.
  81. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 780-8.
  82. Cripps T, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE. Inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia as a prognostic indicator in survivors of recent myocardial infarction: a prospective evaluation in relation to other prognostic variables. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 289-96.
  83. Iesaka Y, Nogami A, Aonuma K, et al. Prognostic significance of sustained monomorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation using up to triple extrastimuli in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1057-63.
  84. Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 673-80.
  85. Pedretti R, Etrò MD, Laporta A, Sarzi Braga S, Carù B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1131-41.
  86. Geelen P, Primo J, Wellens F, Brugada P. Coronary artery bypass grafting and defibrillator implantation in patients with ventricular tachyarrhythmias and ischemic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1132-9.
  87. Kuchar DL, Thorburn CW, Sannel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-8.
  88. El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-64.
  89. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 456-63.
  90. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.
  91. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KE, et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1220-8.
  92. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1902-11.
  93. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 269-81.
  94. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 75-82.
  95. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability is an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475-82.

96. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002; 90: 24-8.
97. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 357-62.
98. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-6.
99. Makikallio TH, Huikuri H, Hintze U, et al, for the DIAMOND Study Group. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 178-82.
100. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 50-8.
101. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Frequency of sudden cardiac death among acute myocardial infarction survivors with optimized medical and revascularization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 480-4.
102. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-30.
103. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl): VI17-VI23.
104. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003; 145: 292-9.
105. Zoni Berisso M, Silvestri D. Risk stratification after acute myocardial infarction: what is the usefulness of programmed ventricular stimulation? In: Raviele A, ed. *Cardiac Arrhythmias 1997*. Milano: Springer, 1998: 213-21.
106. Zoni Berisso M, Molini D, Viani S, Mela GS, Delfino L. Noninvasive prediction of sudden death and sustained ventricular tachycardia after acute myocardial infarction using a neural network algorithm. *Ital Heart J* 2001; 2: 612-20.
107. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al, for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
108. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, et al, for the BEST+ICD Trial Investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The Beta-Blocker Strategy plus ICD trial. *Europace* 2005; 7: 327-37.
109. 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.
110. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1161-6.
111. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al, for the MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 98-107.
112. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 436-41.
113. 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.
114. Pires LA, Hafley GE, Lee KL, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia identified postoperatively after coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2002; 13: 757-63.
115. Holmes DR Jr, Davis KB, Mock MB, et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73: 1254-63.
116. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.
117. Veenhuyzen 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.
118. Ansalone G, Giannantoni P, Santini M. Stratificazione prognostica del rischio aritmico nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 1288-302.
119. Baker RL, Koelling TM. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2005; 38: 64-8.
120. Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (Suppl 1): S207-S210.
121. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 739-45.
122. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, El-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1523-8.
123. Brembilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, Jacquemin L, Beurrier D, Houplon P. The signal-averaged electrocardiogram is of limited value in patients with bundle branch block and dilated cardiomyopathy in predicting inducible ventricular tachycardia or death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 154-9.
124. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-4.
125. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Knop U, Maisch B. Heart

- rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19 (11 Part 2): 1841-4.
126. Rashba EJ, Estes NA, Wang P, et al. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm* 2006; 3: 281-6.
  127. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al, for the ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904.
  128. Albert CM, Ma J, Rafai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
  129. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
  130. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001; 104: 974-5.
  131. Biasucci LM, Giubilato G, Biondi-Zoccai G, et al. C-reactive protein is associated with malignant ventricular arrhythmias in patients with ischaemia with implantable cardioverter-defibrillator. *Heart* 2006; 92: 1147-8.
  132. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M, Tavendale R, Belch JJ, Struthers AD. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short-term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart* 2004; 90: 1263-8.
  133. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
  134. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1764-9.
  135. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 2006; 92: 190-5.
  136. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
  137. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
  138. Spooner PM, Zipes DP. Sudden death predictors: an inflammatory association. *Circulation* 2002; 105: 2574-6.
  139. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 198-205.
  140. Franz MR, Cima R, Wang D, Profitt D, Kurz R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants for stretch-activated arrhythmias. *Circulation* 1992; 86: 968-78.
  141. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266 (4 Pt 2): H1572-H1580.
  142. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 113-29.
  143. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17: 1105-7.
  144. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results of the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 552-8.
  145. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 551-6.
  146. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision memorandum for microvolt T-wave alternans (CAG-00293N). Available at <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdraftdecisionmemo.asp?id=165>.
  147. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 746-837.
  148. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al, for the 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.
  149. Al-Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, et al. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003; 145: 515-21.
  150. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
  151. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-32.
  152. Tavazzi L. A proposito di defibrillatori impiantabili e linee guida. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 228-33.
  153. Boutitie F, Boissel JP, Connolly S, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2268-75.
  154. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-9.
  155. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
  156. 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.
  157. Alboni P. L'associazione amiodarone-betabloccanti può



- rapresentare un trattamento alternativo nei pazienti a rischio di morte improvvisa nei quali non è chiaramente dimostrato un beneficio del defibrillatore impiantabile. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 337-43.
158. May CD, Smith PR, Murdock CJ, Davis MJ. The impact of the implantable cardioverter defibrillator on quality-of-life. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1411-8.
159. Hamilton GA, Carroll DL. The effects of age on quality of life in implantable cardioverter defibrillator recipients. *J Clin Nursing* 2004; 13: 194-200.
160. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. Life-years gained from defibrillation implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004; 109: 1848-53.
161. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004; 147: 582-6.
162. Maisel WH, Moynahan M, Zuckerman BD, et al. Pacemaker and ICD generator malfunctions: analysis of Food and Drug Administration annual reports. *JAMA* 2006; 295: 1901-6.
163. Gould PA, Krahn AD, for the Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006; 295: 1907-11.
164. FNOMCeO. Il nuovo Codice di Deontologia Medica. La Professione: Medicina, Scienza, Etica e Società 2006; VIII (numero 0): 48-81.
165. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
166. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 161-70.
167. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1471-80.
168. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in a MADIT II population. Blue Cross and Blue Shield Association: Technology Evaluation Center, Assessment Program 2004; 19: 1-25. Available at <http://www.bcbs.com>.
169. Weiss JP, Saynina O, McDonald KM, McClellan MB, Hlatky MA. Effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in the treatment of ventricular arrhythmias among Medicare beneficiaries. *Am J Med* 2002; 112: 519-27.
170. National Institute for Health and Clinical Excellence. Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) for the treatment of arrhythmias (review of technology appraisal 11). Available at <http://www.nice.org.uk/TA095>.
171. Hay J, LaBree L, Luo R, et al. Cost-effectiveness of preventive occupational therapy for independent-living older adults. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1381-8.
172. Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997; 16: 1-31.
173. Graham JD, Corso PS, Morris JM, Segui-Gomez M, Weinstein MC. Evaluating the cost-effectiveness of clinical and public health measures. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 125-52.
174. Owens DK. Interpretation of cost-effectiveness analyses. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 716-7.
175. Neumann PJ, Rosen AB, Weinstein MC. Medicare and cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1516-22.