

# **DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI: NE METTIAMO TROPPI O TROPPO POCCHI?**

*G. Turitto*

**New York Methodist Hospital-Cornell Heart Center,  
Brooklyn, New York.**

## **Introduzione**

Le malattie cardiovascolari rappresentano la più importante causa di mortalità nel mondo civilizzato. Nel 50% circa dei casi, il decesso per cause cardiovascolari avviene in modo improvviso, ed è secondario a fibrillazione ventricolare. A conferma della dimensione del problema, basta citare il fatto che, ogni anno, negli Stati Uniti, almeno mezzo milione di persone va incontro a morte improvvisa prima di raggiungere una struttura ospedaliera<sup>1</sup>. Numerosi studi portati a termine negli ultimi 15 anni hanno dimostrato l'utilità del defibrillatore impiantabile nel prevenire la morte improvvisa<sup>2,3</sup>. Ciò nonostante, poche modalità terapeutiche di sicura efficacia hanno suscitato più polemiche dell'utilizzo del defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa. La legittimità della recente espansione delle indicazioni ad impianto di defibrillatore è stata criticata da membri autorevoli della comunità scientifica<sup>4</sup>, mentre la stampa ed il mondo finanziario hanno segnalato il pericolo di bancarotta per l'economia americana, trovatisi a fronteggiare un improvviso e considerevole aumento della spesa sanitaria, conseguente ad uso ed abuso dei defibrillatori<sup>5</sup>. Questa relazione si propone di ricapitolare nozioni e percezioni relative all'impiego del defibrillatore nella profilassi della morte improvvisa.

## **La recente espansione delle indicazioni ad impianto di defibrillatore**

Dal 1991, anno di introduzione del defibrillatore in pratica clinica, e fino al 1996, l'indicazione ad impianto è rimasta limitata alla prevenzione secondaria della morte improvvisa, in soggetti con episodi di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta<sup>2</sup>. Nel 1996, in base ai risultati dello studio MADIT, l'impianto di defibrillatore è apparso giustificato in situazioni

giudicate “a rischio” di morte improvvisa, ovvero in soggetti con cardiopatia ischemica, pregresso infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari maligne. Le più recenti linee guida delle società di cardiologia americane ed europee raccomandano l’impianto di defibrillatore in soggetti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <35% e pregresso infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca<sup>2,3</sup>.

A partire dal 27 gennaio 2005 e fino all’aprile 2006, i dati relativi ad impianti di defibrillatore per prevenzione primaria della morte improvvisa negli Stati Uniti sono stati raccolti in un registro apposito (“Q-Net”), l’adesione al quale era obbligatoria per ottenere il rimborso spese dal sistema sanitario nazionale<sup>6</sup>. Lo scopo del registro era di verificare se il profilo clinico dei candidati ad impianto di defibrillatore è sovrapponibile a quello dei soggetti arruolati negli studi multicentrici dimostranti l’efficacia di tale terapia. Ciò implicherebbe simili vantaggi di sopravvivenza in entrambi i gruppi. L’analisi del registro rappresenta un’opportunità unica non soltanto per identificare le caratteristiche dei soggetti selezionati per impianto di defibrillatore, ma anche per stabilire quanto siano giustificati i timori relativi all’uso indiscriminato di una terapia tanto efficace, quanto costosa, come quella offerta dal defibrillatore<sup>7</sup>. L’importanza di tale registro è sottolineata da una recente dichiarazione secondo la quale “la scienza ci dice come possiamo agire; le linee guida ci dicono come dobbiamo agire; e i registri ci dicono come stiamo agendo”.

La lettura del registro lascia intendere che, sorprendentemente, il ricorso al defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa è rimasto molto inferiore al previsto, nei primi 12 mesi successivi all’approvazione delle nuove linee guida. Le ragioni di questo fenomeno non sono chiare. È possibile che, almeno in parte, questo “razionamento” dipenda dal timore di contribuire ad un aumento esponenziale della spesa sanitaria. Tra i fattori che hanno frenato la crescita del numero di impianti, sono stati, inoltre, citati il numero relativamente limitato di personale medico in grado di effettuare impianti e complesse procedure di follow-up, la riluttanza di cardiologi clinici ed internisti ad adottare le linee guida sul defibrillatore, e la resistenza dei pazienti a sottoporsi ad un intervento giudicato eccessivamente invasivo e rischioso<sup>8</sup>.

### Le statistiche

Se si esclude il registro sulla prevenzione primaria della morte improvvisa, la maggior parte delle statistiche disponibili sul numero di defibrillatori impiantati negli Stati Uniti ed in Europa risale al 2003 (Fig. 1)<sup>9</sup>.

Dati divulgati dall’American Heart Association dimostrano come, nell’ambito delle procedure cardiovascolari, l’impianto di defibrillatore sia quello meno frequentemente utilizzato. In varie nazioni europee, il volume di impianti è circa 5-10 volte inferiore a quello statunitense (Fig. 2)<sup>10</sup>.

Il registro italiano, pubblicato nel 2005, ha rilevato come il numero di defibrillatori in Italia sia costantemente aumentato a partire dal 2001, rispecchiando il trend europeo<sup>11</sup>. In Italia, sono stati effettuati 2400 impianti nel 2001, 3934 nel 2002 e 5318 nel 2003. Il numero di defibrillatori per milione di abitanti in Italia era pari a 42 nel 2001 (+12% rispetto al 2000), 69 nel 2002 (+64% rispetto al 2001), e 93 nel 2003 (+35% rispetto al 2002). Gli im-

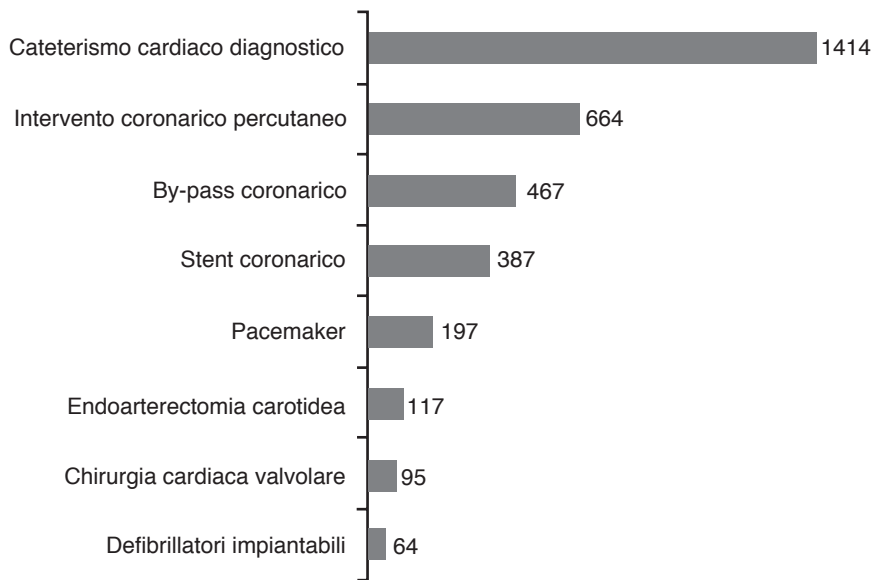


Fig. 1. Procedure cardiovascolari - Statistiche dell'American Heart Association per il 2003<sup>9</sup>. (Numeri in migliaia).

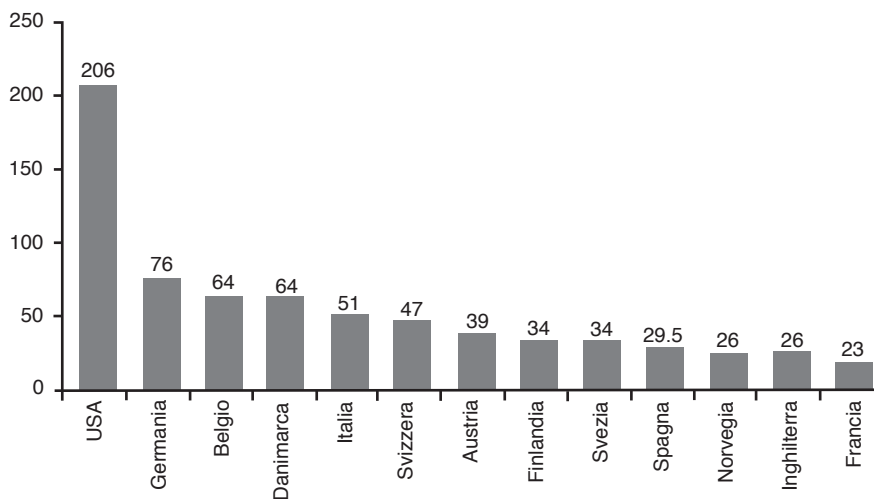


Fig. 2. Impianti di defibrillatore (per milione di abitanti) negli Stati Uniti e in Europa<sup>10</sup>.

pianti per prevenzione primaria della morte improvvisa rappresentavano il 18% degli impianti effettuati nel 2003.

Tali statistiche suggeriscono che il defibrillatore è una terapia sottoutilizzata, quando si confronti il numero reale di impianti con il numero potenziale

di candidati ad impianto di defibrillatore per prevenzione primaria o secondaria della morte improvvisa. I risultati di uno studio basato sulle diagnosi di dimissione ospedaliera in pazienti con età superiore ai 65 anni negli Stati Uniti confermano questa ipotesi. Tale studio identificava 1140 pazienti/milione che soddisfacevano criteri per impianto di defibrillatore per prevenzione secondaria della morte improvvisa, mentre il numero di impianti effettivamente eseguiti in tale popolazione era pari a 416/milione di pazienti<sup>12</sup>. Più recentemente, è stato scritto che, in Inghilterra, il numero di candidati ad impianto di defibrillatore per prevenzione primaria o secondaria si aggirerebbe intorno a 453 per milione di abitanti per anno; tale numero rappresenterebbe un totale 47 volte maggiore del numero di defibrillatori effettivamente impiantati in tale nazione<sup>13</sup>.

Il registro nazionale statunitense, che ha raccolto dati sugli impianti di defibrillatore per prevenzione primaria, ha dimostrato una traiettoria piatta, se non addirittura una parabola discendente, del numero di impianti, smentendo le previsioni sia dell'industria che della stampa finanziaria, che avevano pronosticato un significativo aumento di attività e di spesa (Fig. 3).

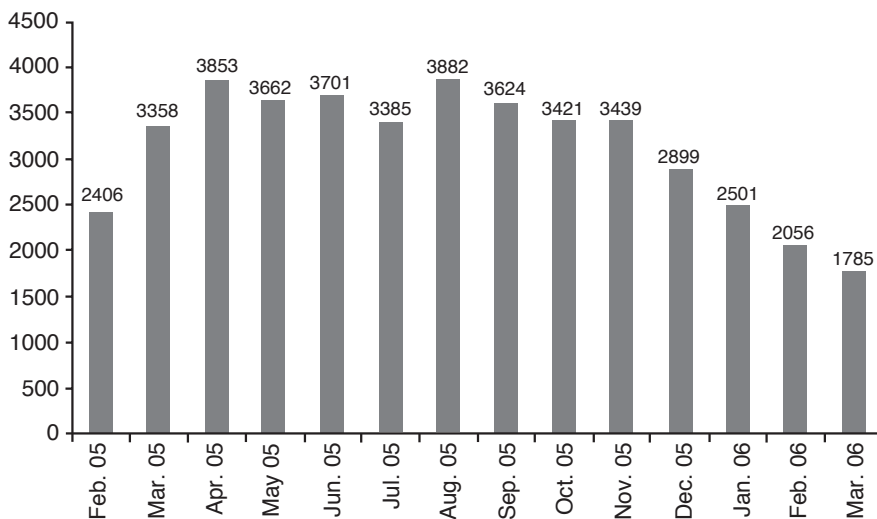


Fig. 3. Numero di impianti di defibrillatore per prevenzione primaria della morte improvvisa negli Stati Uniti (dati del registro Q-NET, febbraio 2005-marzo 2006).

### La controversia sul rapporto costo-effetto

L'argomento più frequentemente citato per scoraggiare una maggiore aderenza alle linee guida per la prevenzione della morte improvvisa è quello del costo di tale strategia. Il defibrillatore è stato nominato quale esempio del ruolo di nuove tecnologie nel determinare un'esplosione della spesa sanitaria nel mondo civilizzato<sup>8</sup>. Gli studi multicentrici sulla prevenzione primaria della morte improvvisa mediante defibrillatore hanno dimostrato come l'aumento di

sopravvivenza ottenuto nei pazienti arruolati in tali studi si associ a costi non indifferenti. Occorre tuttavia ricordare che, negli Stati Uniti, una terapia viene giudicata efficace da un punto di vista economico se il costo è inferiore a \$ 50,000 per anno di vita guadagnato (equivalente al costo della dialisi per insufficienza renale, che viene utilizzato come termine di riferimento). Se si accetta tale premessa, il defibrillatore rientra tra le terapie efficaci<sup>14</sup>. La tabella I è stata presentata durante un simposio satellite del congresso annuale dell'American College of Cardiology nel 2006, ed illustra il rapporto costo-benefici del defibrillatore nei tre studi più importanti sulla prevenzione primaria della morte improvvisa<sup>14-17</sup>.

Tabella I - Rapporto costo-efficacia della prevenzione primaria della morte improvvisa mediante defibrillatore.

Terapia	Costo/anni di vita aggiustati per qualità
Dialisi	\$ 50,000
Defibrillatore	
- MADIT	\$ 27,000 <sup>15</sup>
- MADIT II	\$ 50,000 <sup>16</sup>
- SCD-HeFT	\$ 33,000 <sup>17</sup>

È stato inoltre calcolato che un aumento anche sostanziale del numero di impianti non graverebbe significativamente sulla spesa sanitaria negli Stati Uniti. Se il numero di impianti nel 2005 fosse stato il triplo di quelli effettuati nel 1999, il costo di tale procedura sarebbe rimasto inferiore allo 0.5% della spesa nazionale per la sanità (Fig. 4)<sup>18</sup>.

### **Che cosa ci ha insegnato il registro per la prevenzione primaria della morte improvvisa mediante defibrillatore**

Le caratteristiche dei circa 45,000 soggetti sottoposti ad impianto di defibrillatore per prevenzione primaria della morte improvvisa sono elencate nella tabella II. Il paziente tipico sembra essere di sesso maschile, con età intorno ai 70 anni, ed affetto da cardiopatia ischemica.

Nonostante questo profilo "a rischio", l'intervento è stato caratterizzato da una mortalità e morbilità molto contenute (Tab. III).

Grazie al grande numero di soggetti arruolati, il registro Q-NET è in grado di descrivere accuratamente la pratica clinica americana. Sfortunatamente, mancano in tale registro informazioni relative al follow-up dei soggetti arruolati. Uno degli argomenti a sostegno dell'affermazione che "si impiantano troppi defibrillatori" è il numero relativamente basso di soggetti nei quali il defibrillatore eroga terapia per tachicardia o fibrillazione ventricolare, durante un follow-up a lungo termine. Nello studio MADIT II, la probabilità cumulativa di terapia appropriata di tachicardia o fibrillazione ventricolare mediante shock endocavitario era pari al 40% durante un follow-up di quattro anni<sup>19</sup>. Nello studio SCD-HeFT, il 21% dei soggetti randomizzati ad impianto di defibrillatore riceveva terapia per tachicardia/fibrillazione ventricolare durante un

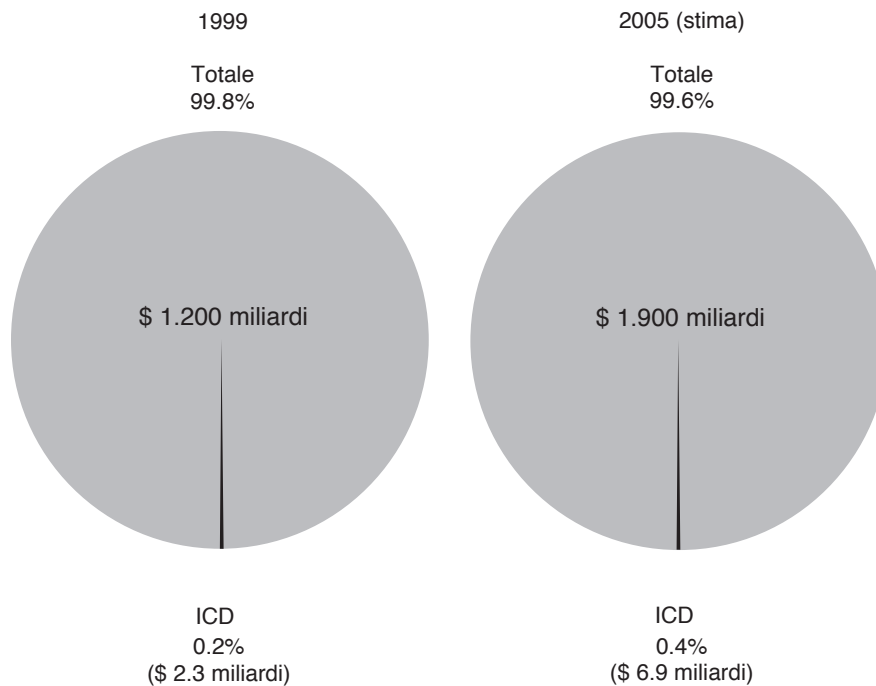


Fig. 4. Effetto del possibile triplicarsi degli impianti di defibrillatore sulla spesa sanitaria americana, 1999-2005<sup>18</sup>.

Tabella II - Profilo clinico dei soggetti sottoposti ad impianto di defibrillatore ed arruolati nel registro Q-NET.

Soggetti arruolati (n)	44.878
Età (anni)	71±11
Maschi (%)	75
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	25±8
Presenza di cardiopatia	
Cardiomiopatia dilatativa ischemica	72%
Cardiomiopatia dilatativa non-ischemica	25%
Non dimostrabile	3%

Tabella III - Mortalità e morbilità intraospedaliera dell'intervento di impianto di defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa.

Mortalità	0.28%
Arresto cardiaco non fatale	0.17%
Pneumo/emotorace	0.68%
Perforazione cardiaca	0.07%
Tamponamento cardiaco	0.07%
Ematoma	1.61%
Dislocazione del catetere	1.01%
Infezione	0.14%

follow-up medio di 45 mesi<sup>20</sup>. In altri termini, almeno un portatore di defibrillatore su due non riceve alcun intervento antiaritmico, nei cinque anni successivi all'impianto. Ciò autorizza la conclusione che le strategie approvate per la selezione di candidati ad impianto di defibrillatore sono limitate da una scarsa accuratezza predittiva nei confronti della morte improvvisa.

Al momento attuale, il criterio principale per porre indicazione ad impianto di defibrillatore è rappresentato dal valore della frazione di eiezione ventricolare sinistra. La disfunzione ventricolare sinistra si associa a processi sfavorevoli di rimodellamento cardiaco che, a loro volta, si traducono in un aumento della dispersione della ripolarizzazione, un substrato per aritmie ventricolari maligne. La disfunzione ventricolare sinistra è inoltre responsabile di anomalie dell'equilibrio simpato-vagale, che contribuiscono all'aumento della dispersione della ripolarizzazione ventricolare, e rendono le aritmie ventricolari mal tollerate dal punto di vista emodinamico. L'insorgenza di aritmie ventricolari in soggetti con funzione ventricolare sinistra compromessa provoca rapidamente la comparsa di ipotensione e di ipoperfusione di un miocardio già di base ischemico, fenomeni che facilitano la degenerazione di tali aritmie in fibrillazione ventricolare.

Nonostante questa solida base fisiopatologica, che spiega l'alta accuratezza predittiva della disfunzione ventricolare sinistra nei confronti della mortalità cardiaca totale, la specificità nei confronti della morte improvvisa è assai meno soddisfacente. D'altro canto, nessuno dei cosiddetti indici di "instabilità elettrica" finora proposti (aritmie ventricolari complesse durante registrazione Holter, elettrocardiogramma ad alta risoluzione, variabilità della frequenza cardiaca, sensibilità barocettiva, etc.) ha dimostrato un potere predittivo sufficiente per essere utilizzato in combinazione con la frazione di eiezione, nella stratificazione non invasiva del rischio di morte improvvisa<sup>21</sup>.

La ricerca è ancora attiva in questo campo, ed i dati più recenti, discussi in occasione del congresso annuale dell'American Heart Association nel novembre 2006, si riferiscono all'alternanza microscopica dell'onda T durante test da sforzo.

Lo studio "Alternans Before Cardioverter Defibrillator" (ABCD), presentato durante la sessione sui "Late-Breaking Clinical Trials", ha reclutato 566 soggetti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra tra il 2001 ed il 2005, con un follow-up medio di 1.9 anni<sup>22</sup>. Tutti i soggetti venivano sottoposti a studio elettrofisiologico ed a determinazione dell'alternanza dell'onda T; l'impianto di defibrillatore veniva effettuato in caso di positività di uno o entrambi i test, mentre veniva lasciato alla discrezione del medico curante se entrambi i test erano negativi. L'incidenza di eventi aritmici durante follow-up era relativamente bassa: 7% a distanza di un anno e 13% a distanza di due anni dall'arruolamento. Lo studio elettrofisiologico e l'alternanza dell'onda T dimostravano simile accuratezza predittiva positiva (11% e 9%, rispettivamente), ed accuratezza predittiva negativa (96% e 95%, rispettivamente) per eventi aritmici. Secondo gli Autori dello studio ABCD, la registrazione dell'alternanza dell'onda T consentirebbe una selezione più mirata dei soggetti da sottoporre ad impianto di defibrillatore. Qualora le raccomandazioni dello studio vengano incorporate nella pratica clinica, le conseguenze sul numero di impianti sono difficilmente prevedibili.

L'alternanza dell'onda T potrà contribuire all'aumento del numero di de-

fibrillatori, se verrà considerato un fattore di rischio importante, ed i soggetti con test positivo verranno indirizzati ad impianto, o alla riduzione del numero di defibrillatori, se i soggetti con test negativo verranno considerati a basso rischio, nonostante la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, e sconsigliati dal sottoporsi ad impianto di defibrillatore.

## Conclusioni

Il defibrillatore impiantabile si è dimostrato lo strumento più utile per la profilassi della morte improvvisa, in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra e frazione di eiezione <35%. Ciò nonostante, soltanto una minoranza dei potenziali candidati ha accesso a tale terapia, negli Stati Uniti ed in Europa. I fattori più importanti per aumentare l'efficacia di tale intervento sono rappresentati da una riduzione dei costi, realizzabile mediante la produzione di defibrillatori a basso prezzo, e da una più razionale utilizzazione delle risorse esistenti. Ciò presuppone l'identificazione di metodiche di screening più affidabili di quelle attuali. L'ultima parola in tema di stratificazione non-invasiva del rischio di morte improvvisa non è stata ancora pronunciata.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*. State-specific mortality from sudden cardiac death-United States, 1999. *Mortality and Morbidity Weekly Report* 2002; 51:123-6
- 2) *Decision Memo for Implantable Defibrillators (CAG-00157R3)*. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=148>. Accessed 11/5/2006
- 3) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary. 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e247-346
- 4) *Bigger JT*. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346:931-933
- 5) As Their Use Soars, Heart Implants Raise Questions. *New York Times*, 8/2/2005 Accessed on line at: <http://www.nytimes.com/2005/08/02/business/02device.html>.
- 6) *McClellan MB, Tunis SR*. Medicare coverage of ICDs. *N Eng J Med* 2005; 352:222-224
- 7) *Hammill S, Phurrough S, Brindis R*. The National ICD Registry: Now and into the future. *Heart Rhythm* 2006; 3:470-473
- 8) *Hlatky MA, Mark D*. The high cost of implantable defibrillators. *Eur Heart J* 2006 Oct 10; Epub before print
- 9) *American Heart Association*. Heart Disease and Stroke Statistics - 2006 Update. Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1140534985281Statsupdate06book.pdf>. Accessed 11/5/2006
- 10) *Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen JP, Perkiomaki J, Castellanos A, Myerburg RJ*. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods



- assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation* 2003; 108:110-115
- 11) *Proclemer A, Ghidina M, Cicuttini G, Gregori D, Fioretti PM*. The Italian Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. A survey of the national activity during the years 2001-2003. *Ital Heart J* 2005; 6:272-280
  - 12) *Ruskin JN, Camm AJ, Zipes DP, Hallstrom AP, McGrory-Usset ME*. Implantable cardioverter defibrillator utilization based on discharge diagnoses from Medicare and managed care patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:38-43
  - 13) *Plummer CJ, John Irving R, McComb JM*. The incidence of implantable cardioverter defibrillator indications in patients admitted to all coronary care units in a single district. *Europace* 2005; 7:266-272
  - 14) *Estes NAM*. Synchronizing strategies: CRT and ICD solutions in heart failure. Oral communication. Atlanta, GA, 3/11/2006
  - 15) *Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, et al*. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998; 97:2129-35
  - 16) *Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al*. The cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2310-18
  - 17) *Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al*. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006; 114:135-142
  - 18) [Http://www.guidant.com/webapp/emarketing/compass/comp.jsp?lev1=madit\\_prof&lev2=therapy](http://www.guidant.com/webapp/emarketing/compass/comp.jsp?lev1=madit_prof&lev2=therapy). Accessed 11/5/2006
  - 19) *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, and 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; 346:877-883
  - 20) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB, and the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators*. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237
  - 21) *Buxton AE*. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction  $< \text{ or } = 30\%$  should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111:2537-49
  - 22) *Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) Trial*. Available at: [Http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnew5release2006](http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnew5release2006). Accessed 11/15/2006