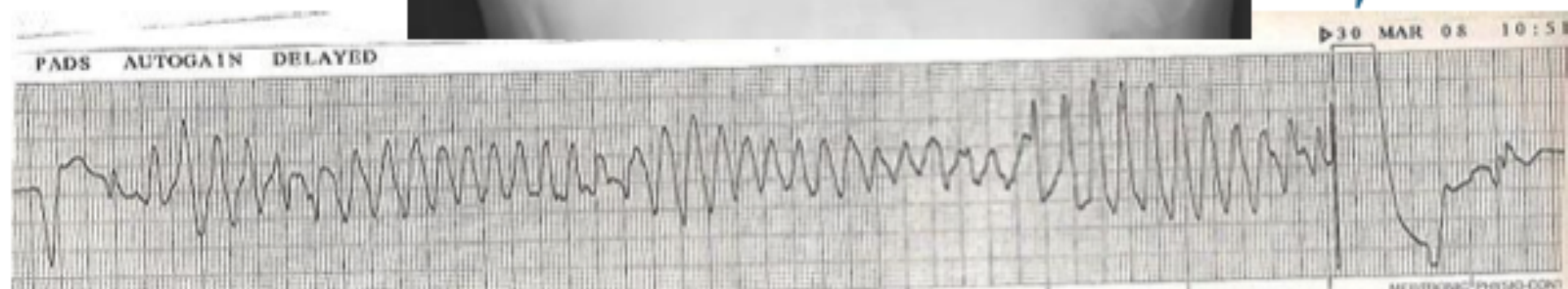
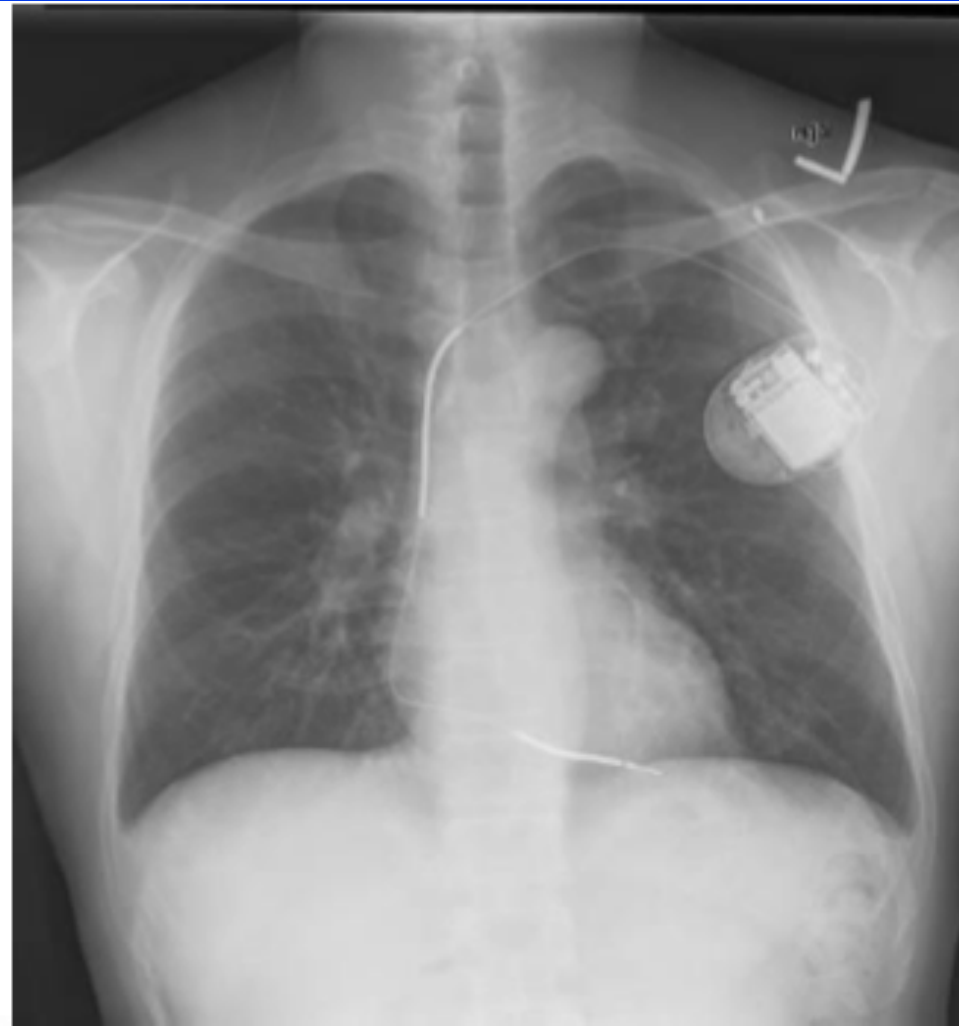


INDICATORI POLIPARAMETRICI NELL'IETR DECISIONALE PER L'APPLICAZIONE DI ICD/CRT

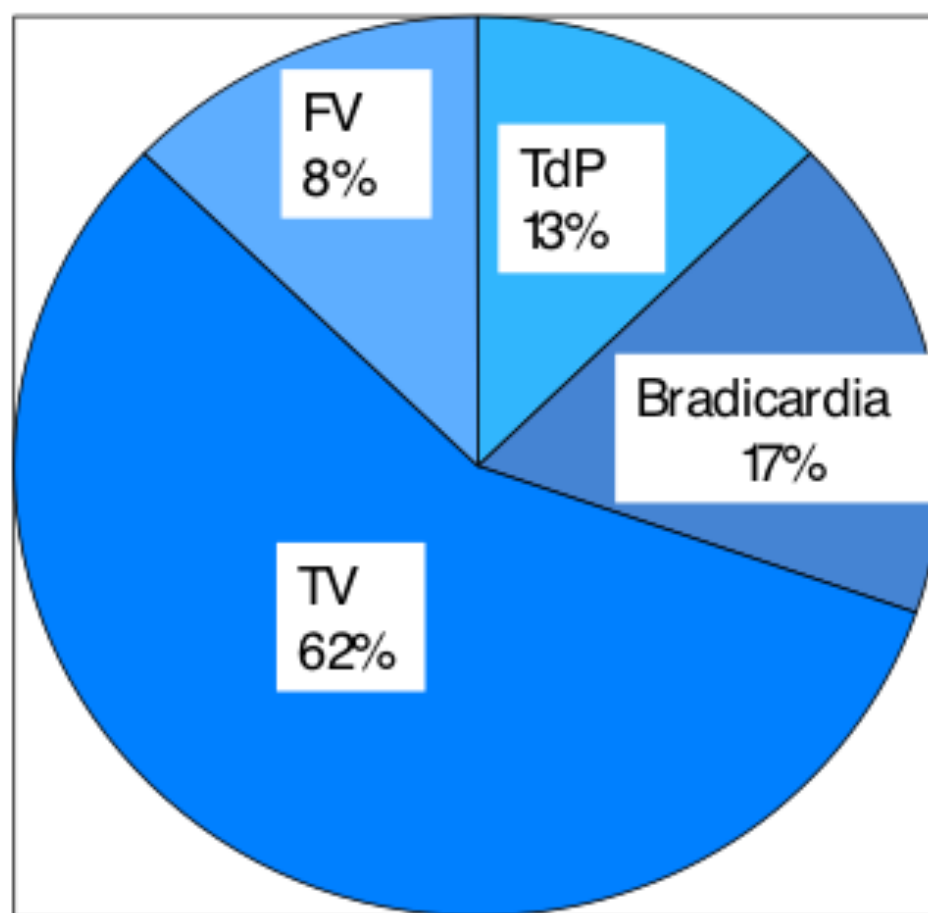
Gaetano Senatore

**S.C. CARDIOLOGIA
OSPEDALE DI CIRIE' ED OSPEDALE DI IVREA**



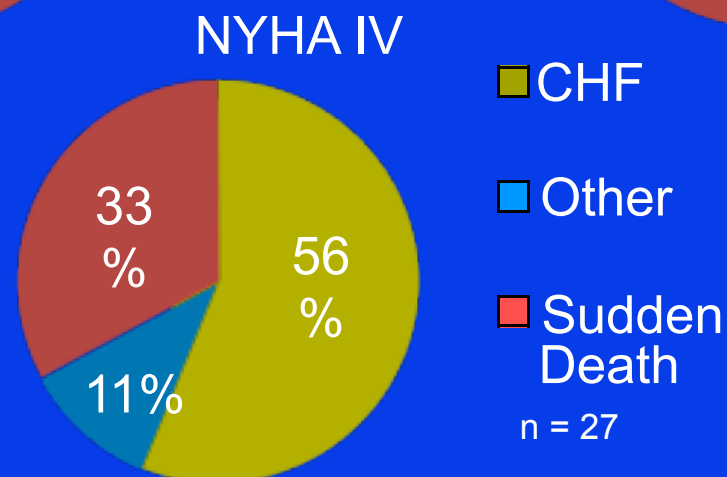
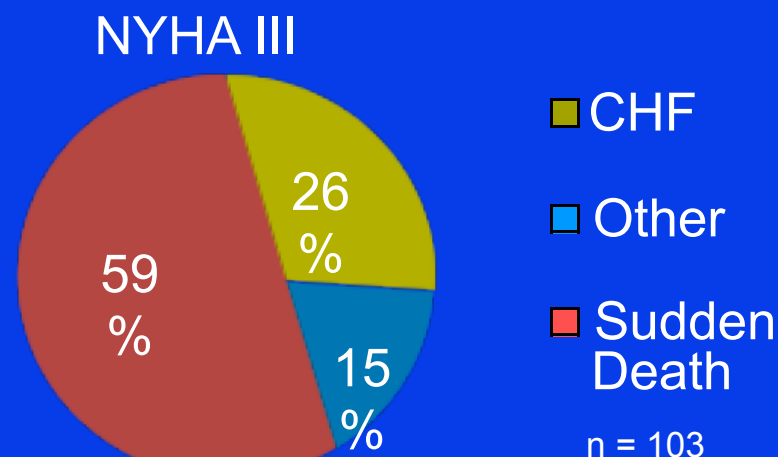
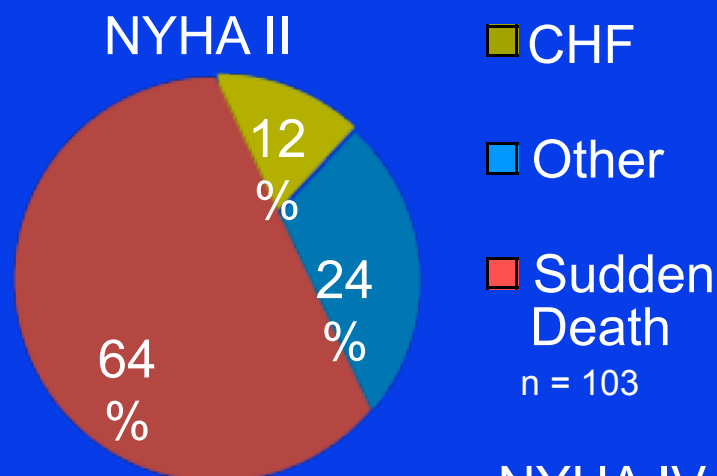


L'evento finale responsabile della MI è nel 90%
dei casi un'aritmia



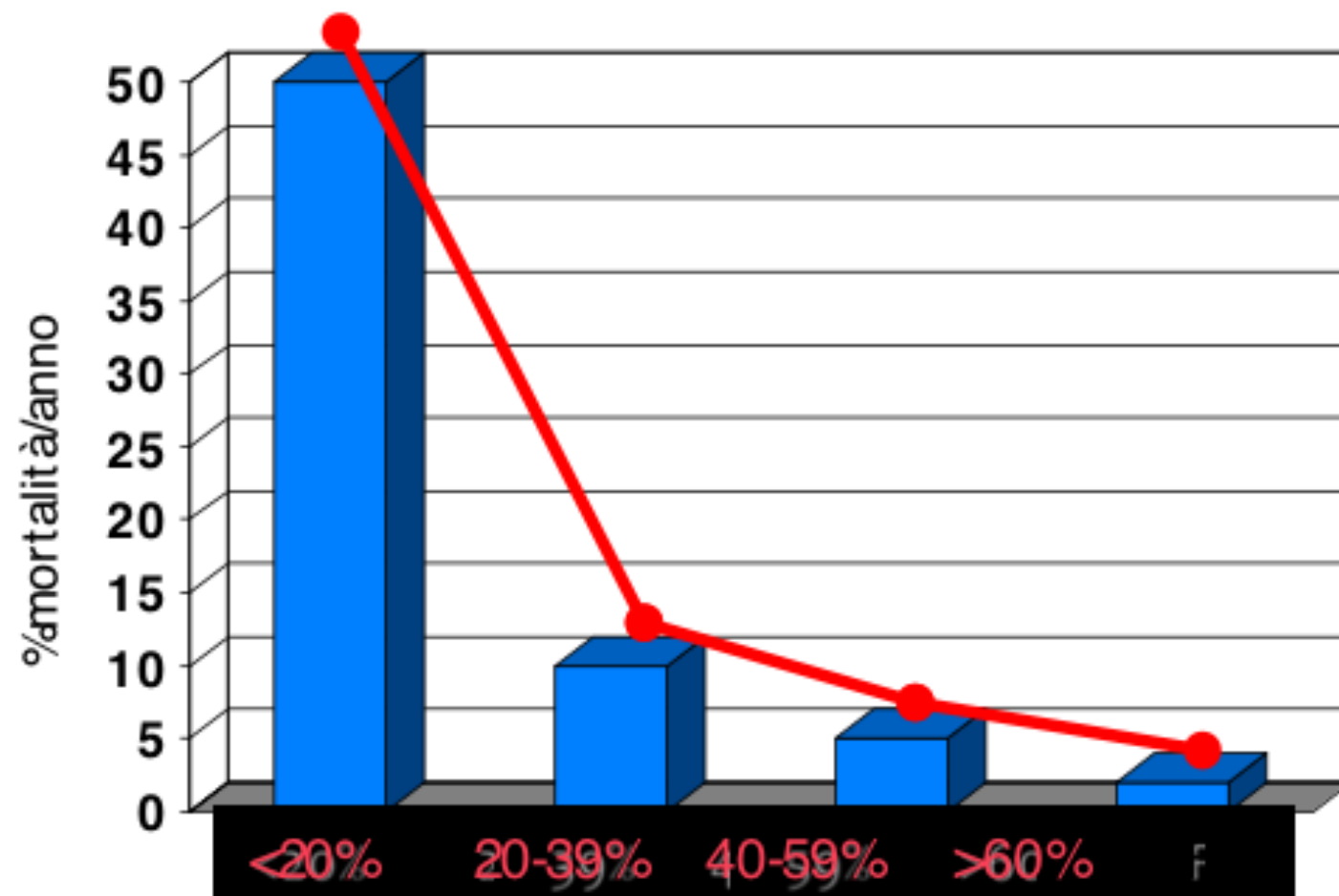
Severity of Heart Failure

Modes of Death



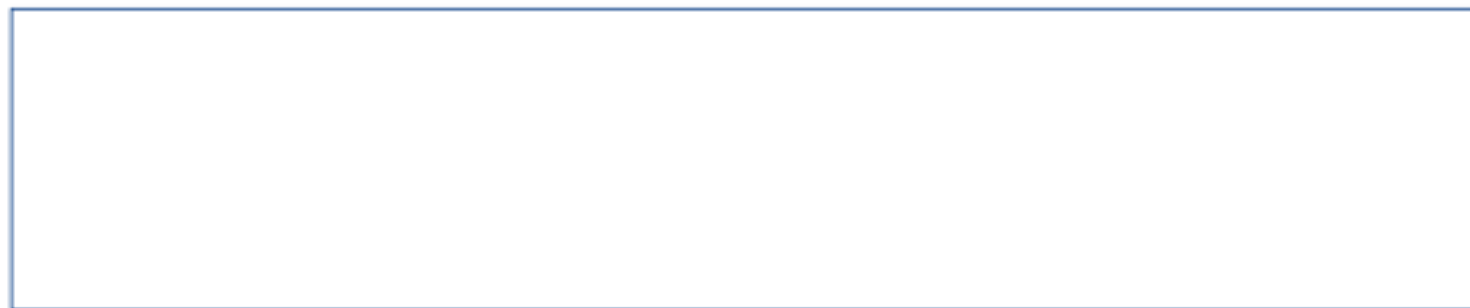
MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *LANCET*. 1999;353:2001-07.





(Gorgels PMA: Eur. Heart J. 2003)





MADIT-I



MUSTT



MADIT-II

DINAMIT

CABG Patch

SCDeFT



Tabella 1. Attuali linee guida per l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria nella cardiopatia ischemica e nella cardiopatia dilatativa non ischemica^{4,5}.

Pazienti con cardiopatia ischemica, FE $\leq$ 35%, classe NYHA II-III, almeno 40 giorni dopo l'infarto, terapia medica ottimale, aspettativa di vita >1 anno	Indicazione ad ICD Classe I, livello di evidenza A
Pazienti con cardiopatia ischemica, FE $\leq$ 30%, classe NYHA I, almeno 40 giorni dopo l'infarto, terapia medica ottimale, aspettativa di vita >1 anno	Indicazione ad ICD Classe I, livello di evidenza A
Pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica, FE $\leq$ 35%, classe NYHA II-III, terapia medica ottimale da almeno 3 mesi, aspettativa di vita >1 anno	Indicazione ad ICD Classe I, livello di evidenza B
Pazienti con cardiopatia ischemica, FE $\leq$ 40%, almeno 40 giorni dopo l'infarto, TVNS, inducibilità con SVP di TV o FV sostenute, terapia medica ottimale, aspettativa di vita >1 anno	Indicazione ad ICD Classe I, livello di evidenza B

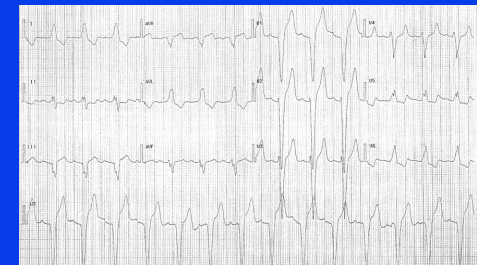


Il percorso diagnostico verso ICD/CRT

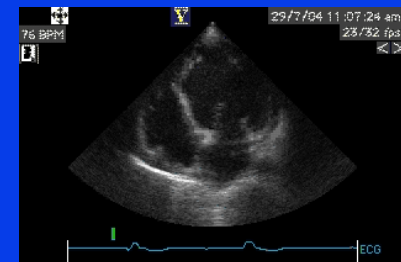
- Anamnesi e Identificazione dei sintomi dello Scompenso e della loro severità (classe NYHA)
 - Controllo del corretto trattamento farmacologico

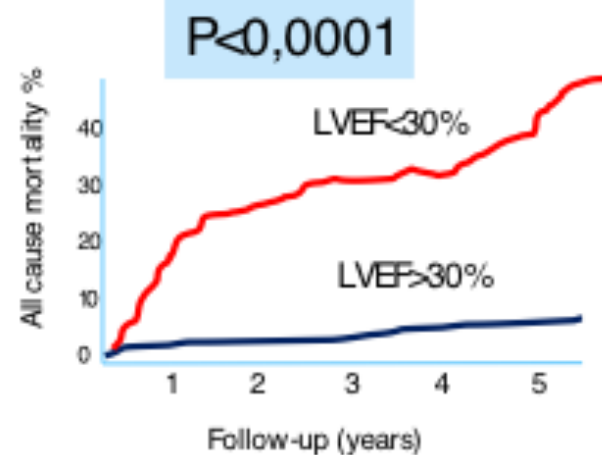


- Valutazione dell'Elettrocardiogramma e della presenza di QRS allargato

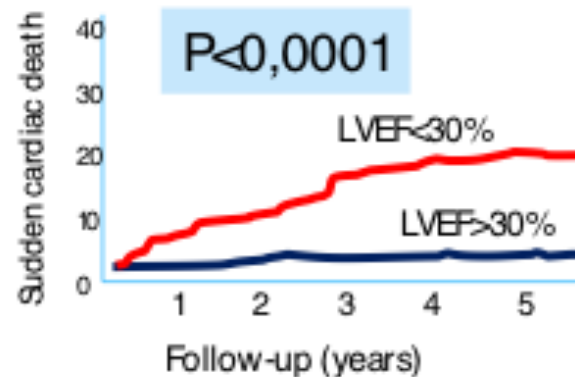


- Valutazione Ecocardiografica della funzione ventricolare (con stima della FE !)





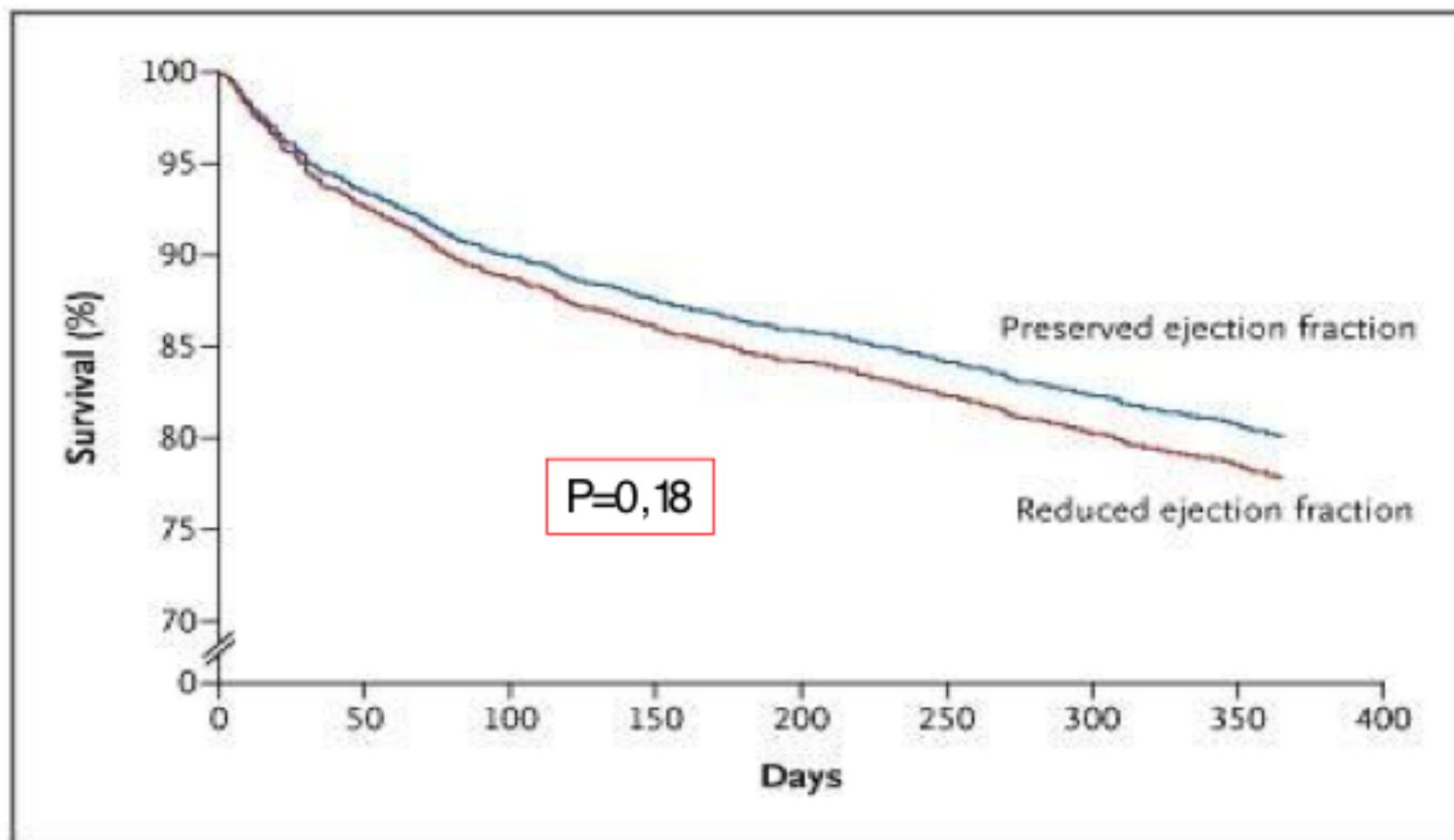
Kaplan–Meier curves of all-cause mortality, and sudden cardiac death for all patients (n = 2343) stratified by left ventricular ejection fraction (LVEF



Sudden cardiac deaths	12
Positive predictive accuracy (%)	12.0
Negative predictive accuracy (%)	97.7
Sensitivity (%)	22.1
Specificity (%)	95.4

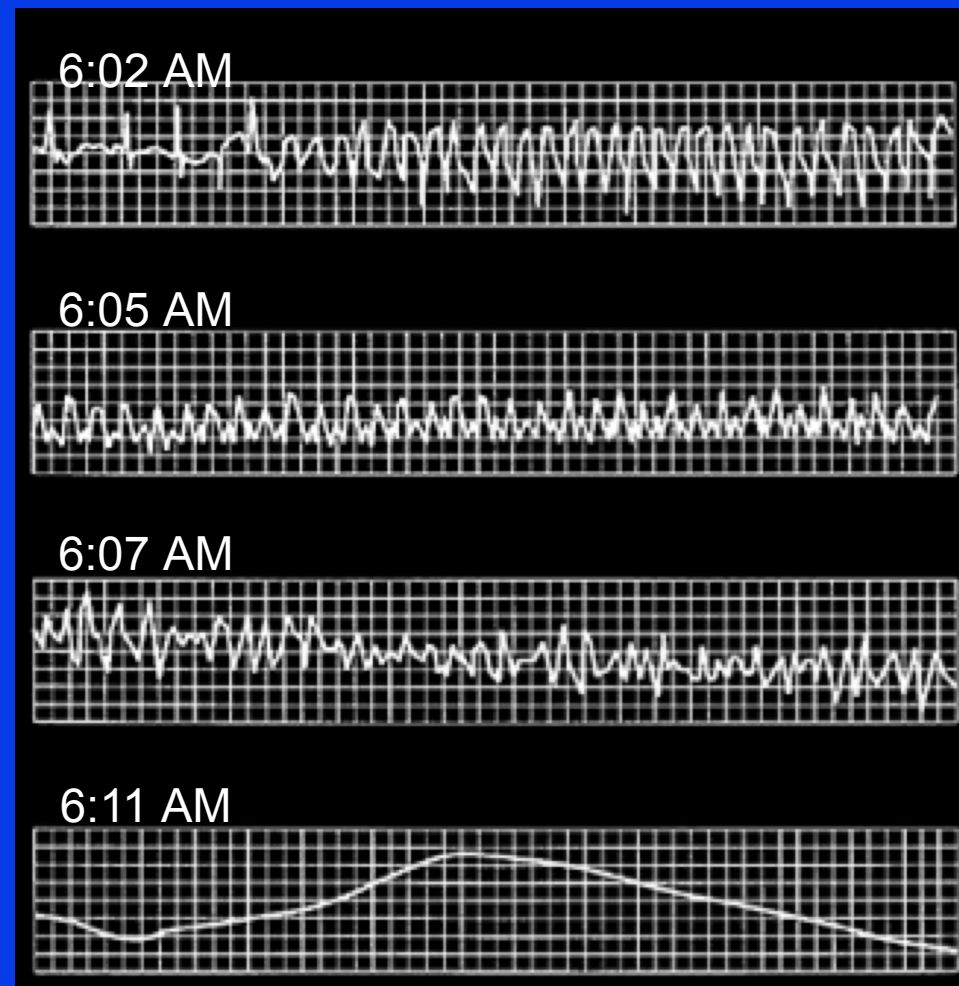


Adjusted Survival Curves for Patients with Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction over the Year after the First Hospital Admission.



(Sacha Bahita et al NEJM 2006)

Rhythm Strip During Episode of Sudden Death



PAZIENTI SOTTOPOSTI AD IMPIANTO ICD SECONDO LE ATTUALI LINEE GUIDA:

- Interventi inappropriati
- A volte nessun beneficio con effetti indesiderati ICD
- FE da solo marker inadeguato per la stratificazione del rischio di morte improvvisa

SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI NEI QUALI L'APPROPRIATEZZA ICD MIGLIORATA DA ANALISI POLIPARAMETRICA

- **PZ con FE 35% ma con rischio di morte da evoluzione scompenso**
- **Pazienti con FE severamente depressa ma con rischio relativamente basso di morte improvvisa**
- **FE $>35\%$ - $<40\%$ con rischio relativamente alto di morte improvvisa**

Una analisi *post-hoc* dello studio MADIT-II³⁴ ha evidenziato come, in base alla presenza o meno di 5 fattori di rischio associati alla FE (classe NYHA >2, età >70 anni, azoto ureico >26 mg/dl o creatininemia >1.3 mg/dl, durata del QRS >120 ms, fibrillazione atriale) fosse possibile identificare pazienti con livelli di rischio di mortalità differenti.



Nei pazienti con assenza di altri fattori di rischio associati alla FE severamente depressa, che costituivano circa un terzo della popolazione studiata, la mortalità era dell'8% a 2 anni di follow-up e non differiva nel gruppo ICD rispetto al gruppo trattato con terapia medica.



... . Risultati simili sono stati osservati anche nello studio MUSTT¹³ con altri indici di rischio (storia di scompenso cardiaco, età, classe NYHA, valore di FE, tachicardia ventricolare non sostenuta [TVNS], fibrillazione atriale, inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta [TVS]): i pazienti con solo FE $\leq 30\%$ e nessun altro fattore di rischio presentavano un rischio a 2 anni di mortalità totale del 5%. Pazienti con un rischio di mortalità totale a 2 anni del 5-8% (annuo del 2.5-4%) hanno un presumibile rischio annuo di MI dell'1-2%, valori per i quali è ben difficile ipotizzare un beneficio dall'impianto dell'ICD^{35,36}.



Gli score di rischio di mortalità totale possono essere molto utili nella selezione dei pazienti da sottoporre ad impianto di ICD, identificando il rischio competitivo di mortalità per evoluzione dello scompenso cardiaco e per mortalità non cardiaca. I pazienti con score di mortalità non aritmica elevato difficilmente avranno un beneficio dall'impianto di ICD e l'impianto potrebbe essere attentamente riconsiderato.



- Cardio RM con studio della captazione tardiva del gadolinio
- Stimolazione ventricolare programmata
- Alternanza onda T
- Tono autonomico
- Biomarcatori
- Test genetici

Tavola 2. I dati relativi al tempo della ischemia miocardica per capillare (tabella dei primi) nella serie di studi di tipo a) e b) sono nella categoria ischemia e sono adatti alla meta-analisi. Sono stati riportati solo i dati che quelli presentabili a livello statistico del presente lavoro.

Studio	N. pazienti	N. Esclusi	FE (n=1)	FE (n=1)	FE (n=1)	FE (n=1)	FE (n=1)	FE (n=1)	FE (n=1)
Studi nella categoria ischemia									
Reed et al. ¹⁵ , 2002	31	13	Tempo CP	8.5	28	Esclusione (n=1)	1.56 (1.42-1.70)	1.46 (1.04-2.20)	0.04
Soni et al. ¹⁶ , 2011	64	19	Tempo CP	18	30	Esclusione (n=1)	1.40 (1.15-1.70)	1.46 (1.16-1.84)	0.001
Alexander et al. ¹⁷ , 2012	66	14	Tempo CP	41	23	Esclusione (n=1)	1.08 (0.84-1.37)	1.15 (0.75-1.75)	<0.001
Daniel et al. ¹⁸ , 2014	94	34	Tempo CP, TV	65	32	Esclusione (n=1)	1.08 (0.82-1.40)	1.01 (0.73-1.44)	0.01
Chen et al. ¹⁹ , 2019	43	13	Tempo CP	30	13	Esclusione (n=1)	1.25 (1.04-1.49)	1.05 (0.74-1.50)	0.0005
Studi nella categoria ischemia non ischemia									
Agarwal et al. ²⁰ , 2016	101	7	MI, TV	21	35	Esclusione (n=1)	1.10 (0.85-1.41)	1.11 (0.82-1.52)	0.04
Lee et al. ²¹ , 2011	61	9	Tempo CP	18	25	Esclusione	Non determinabile	-	<0.01
Lipinski et al. ²² , 2012	97	3	MI	35	22	Esclusione (n=1)	Non determinabile	-	0.0029
Gallagher et al. ²³ , 2013	42	65	Tempo CP, MI, MIa	61	37	Esclusione (n=1)	1.14 (0.75-1.74)	1.11 (0.75-1.74)	<0.001
Wang et al. ²⁴ , 2013	162	37	Tempo CP, MIa	28	26	Esclusione	1.14 (0.85-1.55)	-	<0.001
Prasad et al. ²⁵ , 2014	137	22	Tempo CP	-	-	Esclusione	-	-	-
Wang et al. ²⁶ , 2014	208	8	Tempo CP, MIa	21	49	Esclusione	1.17 (0.85-1.61)	1.11 (0.85-1.55)	0.01
Studi nella categoria ischemia e cardiopatia coronaria non ischemia									
Perrotti et al. ²⁷ , 2011	78 (41/37)	9	Tempo CP	25	22	Esclusione (n=1)	1.09 (0.85-1.40)	1.10 (0.85-1.55)	<0.01
Garcia et al. ²⁸ , 2012	124 (59/65)	18	Tempo CP, MI, MIa	21	26	Esclusione (n=1)	1.40 (1.21-1.62)	1.38 (1.16-1.62)	<0.001
Wang et al. ²⁹ , 2012	137 (73/64)	25	Tempo CP, MIa	24	35	Esclusione	1.15 (0.85-1.55)	1.15 (0.79-1.71)	0.004
Wang et al. ³⁰ , 2014	157 (81/76)	20	Tempo CP	30	27	Esclusione (n=1)	1.08 (0.84-1.38)	1.04 (0.84-1.30)	0.004
Agarwal et al. ³¹ , 2014	203 (101/102)	49	Tempo CP, MI, MIa	15	32	Esclusione (n=1)	1.11 (0.85-1.45)	1.11 (0.85-1.45)	0.01
Totale									

N. pazienti (MI) (n=74) cardiopatia coronaria (n=168) cardiopatia coronaria non ischemia (n=143) (n=15,8%)

MI: infarto del miocardio; MIa: infarto del miocardio aterosclerotico; CP: cardiopatia coronaria; FE: frazione di eiezione; AUC: area sotto la curva ROC.

Nei pazienti con FE severamente depressa, l'assenza di fibrosi ventricolare (nella cardiopatia dilatativa non ischemica) o la scarsa estensione della fibrosi ed in particolare della zona peri-infartuale (nella cardiopatia ischemica) identificano un sottogruppo di pazienti con rischio di MI relativamente basso, nei quali l'indicazione all'impianto di un ICD in prevenzione primaria potrebbe essere attentamente riconsiderata.



Inoltre, nei pazienti con FE solo moderatamente depressa, la presenza di fibrosi, in particolare di "midwall fibrosis" (nella cardiopatia dilatativa non ischemica) o un'ampia zona fibrotica ed in particolare un'ampia zona peri-infartuale (nella cardiopatia ischemica), identificano un sottogruppo di pazienti a rischio relativamente alto di MI nei quali l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria potrebbe essere presa in considerazione.



STIMOLAZIONE VENTRICOLARE PROGRAMMATA

Nei pazienti con cardiopatia ischemica e FE solo moderatamente depressa, l'inducibilità di TVS con SVP identifica un sottogruppo di pazienti a rischio relativamente alto di MI nei quali l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria potrebbe essere presa in considerazione.

Buxton AE, Circulation 2014



ALTERNANZA DELL'ONDA T

Tabella 3. Metanalisi relative al test con alternanza dell'onda T nella stratificazione del rischio di morte improvvisa nella cardiopatia ischemica e nella cardiopatia dilatativa non ischemica, in pazienti senza precedenti eventi aritmici.

Metanalisi	N. studi	N. pazienti	RR (IC 95%)	p	VPN (%)
Pazienti sia con cardiopatia ischemica che con cardiopatia dilatativa non ischemica					
Gehi et al. ¹⁰⁵ , 2005	14	2279	4.07 (2.35-7.06)	–	98
Chan et al. ¹⁰⁵ , 2010	9	3939	1.95 (1.29-2.96)	0.002	–
Calò et al. ¹⁰⁷ , 2011	15	5681	2.40 (1.54-3.74)	–	95
Gupta et al. ¹⁰⁸ , 2012	20	5946	3.68 (2.23-6.07)	–	96
Pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica					
Golberger et al. ⁸⁸ , 2014	12	1631	3.25 (2.04-5.16)	<0.001	97
Pazienti in terapia betabloccante					
Chan et al. ¹⁰⁵ , 2010	4	1277	5.39 (2.68-10.89)	<0.001	98
Pazienti dopo sospensione di terapia betabloccante					
Chan et al. ¹⁰⁵ , 2010	5	2662	1.40 (1.06-1.84)	0.02	91



TONO AUTONOMICO

- Analisi della variabilità della frequenza cardiaca
- Sensibilità Barocettiva
- Turbolenza della frequenza cardiaca (HRT)



BIOMARCATORI

Nonostante il dosaggio dei biomarcatori sia comunemente utilizzato in cardiologia nella stratificazione prognostica, la capacità di rivelarsi predittori di MI non è dimostrata per i biomarcatori normalmente impiegati nella pratica clinica.



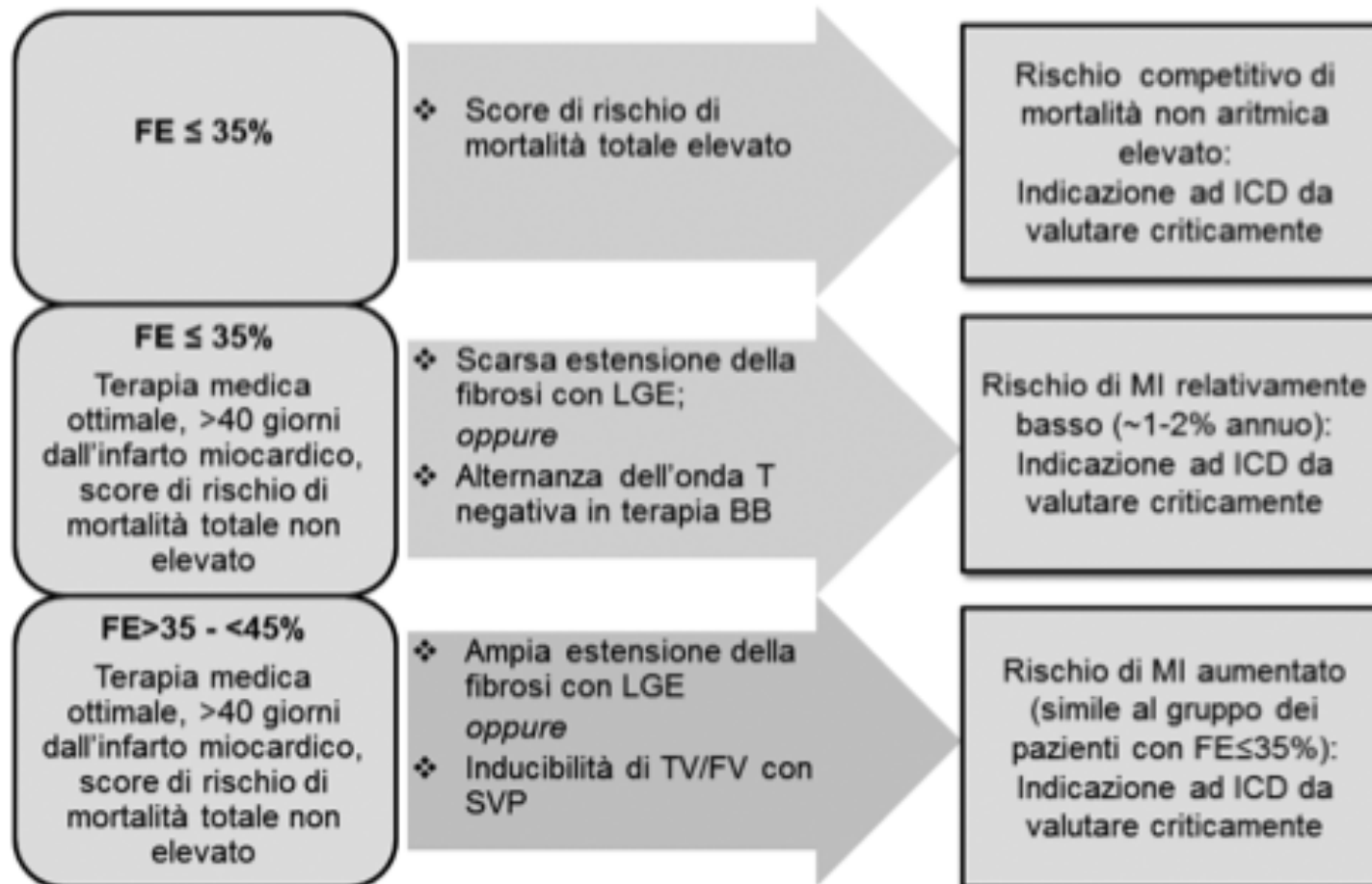
STUDIO GENETICO

Associato alla misurazione della FE, lo studio genetico, clinico e laboratoristico può contribuire alla stratificazione del rischio di MI. Ne viene proposto l'utilizzo nella cardiomiopatia dilatativa su base familiare, in particolare per l'identificazione di una familiarità per MI e per l'identificazione di una mutazione patologica della lamina A/C, aspetti che selezionano pazienti ad alto rischio di MI pur in presenza di una FE solo moderatamente depressa.



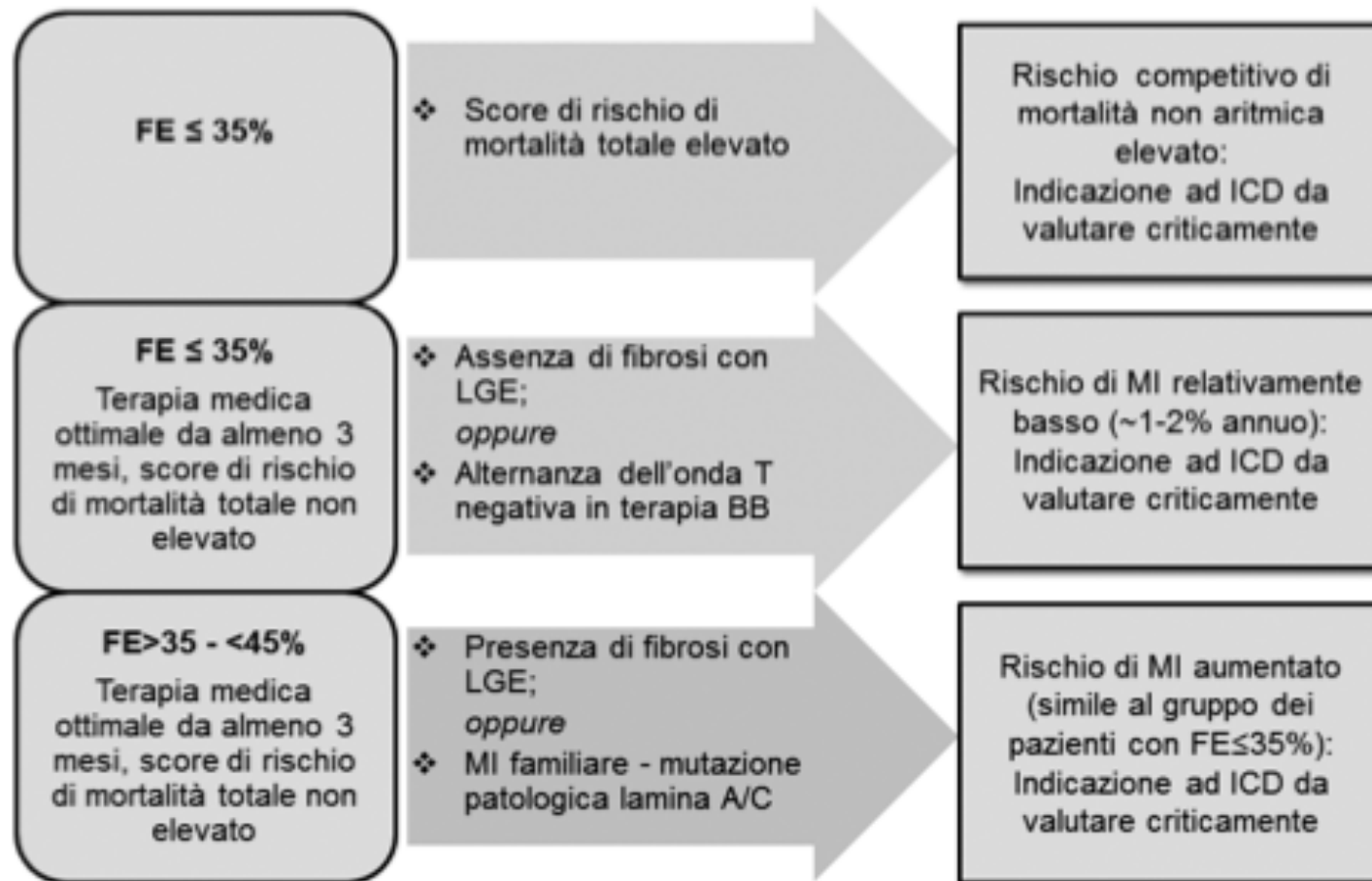
CARDIOPATIA ISCHEMICA

Ipotesi di stratificazione poli-parametrica del rischio di MI in sottogruppi di pazienti non completamente valutati nelle attuali linee guida per l'impianto di ICD



CARDIOPATIA DILATATIVA NON ISCHEMICA

Ipotesi di stratificazione poli-parametrica del rischio di MI in sottogruppi di pazienti non completamente valutati nelle attuali linee guida per l'impianto di ICD



CONCLUSIONI

- **Eventi indesiderati all'impianto 1.2-1.4%**
- **Eventi indesiderati nel lungo periodo 0.1-6.4%**
- **Complicanze legati ai cateteri o alle batterie**
- **Shock inappropriati**
- **Costi**

CONCLUSIONI

- Se una strategia di stratificazione del rischio aritmico piu' complessa potesse migliorare l'appropriatezza degli impianti, ciò determinerebbe un notevole vantaggio sia nel rapporto costo/beneficio che nel rapporto costo/beneficio

