

FORUM

L'Evidence-Based Medicine e la prevenzione primaria della morte improvvisa: figli e figliastri Parte II: lo studio elettrofisiologico endocavitario

Giuseppe Vergara

G Ital Aritmol Cardiostim 2002;2:96-98

APSS del Trentino, Divisione di Cardiologia
Ospedale di Rovereto

La stratificazione "ischemica", funzionale e anatomica dopo un episodio infartuale è ormai entrata nella pratica clinica quotidiana. Ed è giusto che così sia. Prova da sforzo al cicloergometro e coronarografia sono, di fatto, la regola dopo un episodio infartuale e, talora insieme a uno stress imaging, rappresentano un "pacchetto" di prestazioni che chiude (sovente per riaprirlo) l'episodio acuto. E va bene così.

Per la stratificazione del rischio aritmico invece ci si accontenta al massimo di un Holter che chiude abitualmente la stratificazione aritmica aprendo talora la strada al trattamento con amiodarone, un approccio della cui scarsa coerenza con "l'evidence-based medicine" si è detto in altro numero di questa rivista.¹ Raramente ci spingiamo fino allo studio elettrofisiologico endocavitario (SEE), eppure vi sono oggi "prove" basate sulla "evidence-based medicine" (derivanti cioè da grandi trial) che l'induzione di una tachiaritmia ventricolare sostenuta con stimolazione elettrica nei soggetti con cardiopatia postinfartuale, bassa frazione di eiezione (FE) e tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), è un potente predittore di outcome. Se infatti fino ad ora questo era supportato dal buon senso (e non è poco pur in tempi di "evidence-based medicine") e da studi osservazionali e non randomizzati,^{2,4} oggi il ruolo fondamentale dello SEE nella stratificazione dei soggetti con cardiopatia postinfartuale, bassa FE e TVNS emerge chiaramente da due studi prospettici randomizzati: il MADIT⁵ e il MUSTT,⁶ che pur avendo altri obiettivi primari offrono, per il loro disegno di studio, interessanti elementi al riguardo.

Il MADIT (Multicenter Autonomic Defibrillator Trial) aveva tra i suoi criteri di inclusione, oltre alla presenza di infarto miocardico >3 settimane, TVNS e FE <35%, l'inducibilità non sopprimibile con procainamide di tachiaritmia ventricolare sostenuta. La prima selezione per l'ingresso nello studio, pertanto, è stata l'inducibilità alla stimolazione ventricolare programmata. Dei pazienti così testati, quelli risultati non inducibili non sono entrati nello studio, ma sono stati seguiti in un registro per il follow-up. Dei pazienti inducibili, 91 hanno avuto soppressione dell'inducibilità (e sono usciti dallo studio), 57 non hanno accettato di entrare nello studio (e sono usciti dallo stesso) e 196 sono stati randomizzati: 95 a ICD e 101 a terapia convenzionale. In quest'ultimo gruppo, che differisce dal gruppo non in-

ducibile (uscito dallo studio, ma ugualmente seguito nel registro) solo per l'inducibilità, Daubert et al.⁷ riportano una mortalità del 39% a fronte di una mortalità dell'8% nel gruppo non inducibile seguito nel registro ($p < 0,001$) e una sopravvivenza a 1 anno del 77% e del 98%, rispettivamente, nei due gruppi ($p < 0,001$).

Anche lo studio MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial), volto a valutare il ruolo della terapia antiaritmica elettroguidata sulla mortalità e sugli eventi aritmici in soggetti con infarto miocardico >4 gg, FE $<40\%$ e TVNS, parte dall'inducibilità allo studio elettrofisiologico. Dei 2202 pazienti testati, 1435 sono risultati non inducibili e quindi non sono entrati nello studio, ma sono stati ugualmente seguiti in un apposito registro. Gli inducibili sono stati randomizzati a terapia antiaritmica elettroguidata o a terapia standard. Quest'ultimo gruppo differisce dal gruppo non inducibile (non entrato nello studio, ma seguito nel registro) solo per l'inducibilità. La mortalità aritmica (o arresto cardiaco) è risultata 12% e 24% a 2 e 5 anni nel gruppo non inducibile (seguito nel registro), mentre è stata 18% e 32% a 2 e 5 anni nel gruppo inducibile randomizzato a terapia convenzionale ($p < 0,05$).⁸

Questi due studi offrono argomentazioni "forti" per concludere che l'induzione di una tachiaritmia ventricolare sostenuta monomorfa è un potente predittore di outcome nei soggetti con pregresso infarto, TVNS e bassa frazione di eiezione. Se così è, va da sé che c'è indicazione alla stimolazione ventricolare programmata in questa popolazione di pazienti.

Ma quanti di noi oggi sottopongono a SEE dopo un infarto miocardico i pazienti con TVNS e FE $<40\%$? Pochi, forse pochissimi. È probabile che questo sia dovuto alla nostra organizzazione associata, talora, a una, per così dire, riserva mentale sul ruolo dell'ischemia e sul ruolo del substrato nell'evento aritmico che porterà alla morte improvvisa i soggetti che a essa andranno incontro. Io non ho dubbi che dopo un infarto miocardico siano prioritari la ricerca dell'ischemia e la sua rimozione (ove possibile) e/o il suo trattamento al meglio nel singolo individuo in base alla situazione clinica, funzionale e anatomica (β -bloccanti e altri trattamenti farmacologici consigliati, PTCA, rivascolarizzazione chirurgica). Ma perché dimenticare che la cicatrice e tutto ciò che ad essa sta intorno restano e possono essere un substrato ideale per lo sviluppo di tachiarit-

mie ventricolari maligne? Perché ignorare, pur ora che 2 importanti trial lo hanno dimostrato, che l'inducibilità allo SEE è un potente predittore di outcome? Eppure, nei fatti, dopo la "soluzione" del problema "ischemia", ci si dimentica della stratificazione del rischio aritmico. In parte ciò è dovuto al fatto che l'"ischemic burden" viene affrontato in sedi diverse da quelle dove il paziente è stato ricoverato per l'episodio infartuale acuto (i 2/3 delle UTIC italiane non dispongono di laboratorio di emodinamica in situ!), ma in parte questa "omissione" deriva dalla convinzione, radicata nei cardiologi interventisti, nei cardiocirurghi e in buona parte nei cardiologi clinici, che l'ischemia sia la "causa di tutto" e che il suo trattamento sia sufficiente a salvaguardare il paziente dalle aritmie ventricolari maligne e dalla morte improvvisa. Purtroppo non è così e, concluso al meglio il "problema ischemia", una valutazione del substrato aritmico con SEE e test di inducibilità è necessaria nei soggetti con funzione ventricolare sinistra depressa e TVNS. Questo comportamento dovrebbe entrare nei nostri protocolli essendo supportato da 2 grandi trial e quindi in linea con l'"evidence-based medicine": il non adottarlo vuol dire adoperare due pesi e due misure per l'ischemia e per il substrato aritmico o, se preferite, avere figli e figliastri.

Ma io voglio spingermi ancora più avanti. È proprio necessaria la documentazione della TVNS in questa categoria di pazienti? Intendo qui parlare del ruolo dell'Holter nella individuazione della aritmia. Già Pratt⁹ aveva segnalato la notevole variabilità del fenomeno notando che dei soggetti con documentazione di TVNS a un primo esame, il 50% non aveva l'aritmia a un secondo esame e che il 30% con un primo Holter negativo aveva almeno un episodio di TVNS a un secondo esame. Più recentemente Senges¹⁰ ha segnalato che nel 38% dei "pazienti MADIT" una sola registrazione Holter non mette in evidenza la TVNS e che i "pazienti MADIT" verrebbero giudicati "non MADIT" in base a una registrazione Holter su 3. È lecito allora affidare a un fenomeno così variabile decisioni importanti di tipo prognostico e oggi, dopo il MADIT e il MUSTT, anche terapeutiche? Io penso di no e propongo di sottoporre a test di inducibilità di aritmie ventricolari sostenute con SEE tutti i sopravvissuti a un infarto miocardico con funzione ventricolare depressa, indipendentemente dalla documentazione di una TVNS, la cui ricerca

con Holter anzi ritengo ridondante. Ovviamente non bisogna ripetere l'errore del passato fermandosi alla semplice inducibilità: occorre valutare cosa (il tipo di tachiaritmia) induciamo e come (il protocollo) la induciamo, pena la perdita di specificità del test.¹¹ Così vanno considerate risposte specifiche, in quanto espressione di un preciso substrato, l'induzione di una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa pur ottenuta con un protocollo aggressivo, ma anche l'induzione di una tachicardia ventricolare polimorfa o di una fibrillazione ventricolare, purché ottenute con protocollo di stimolazione non aggressivo.

Mi sono spinto troppo avanti? Non credo proprio, anzi. È stato pubblicato in questi giorni, infatti, lo studio MADIT II¹² che dimostra una riduzione della mortalità significativa nel gruppo defibrillatore (14,2 vs 19,8); e lo studio MADIT II, lo ricordo, è uno studio randomizzato che valuta il beneficio del defibrillatore nei soggetti con cardiopatia postinfartuale e ridotta funzione ventricolare sinistra, indipendentemente dalla documentazione di TVNS e dall'inducibilità allo SEE. È dunque ridondante anche lo SEE nella stratificazione del rischio aritmico nei soggetti sopravvissuti a infarto miocardico che hanno una funzione ventricolare depressa? Ne riparleremo dopo la pubblicazione dello studio.

Bibliografia

1. Vergara G. Evidence-based medicine e prevenzione primaria della morte improvvisa: figli e figliastri. Parte I: i farmaci antiaritmici. *G Ital Aritmol Cardiotim* 2001;4:61-62.
2. Buxton AE, Marchlinski FE, Flores BT, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: Role of electrophysiologic testing. *Circulation* 1987;75:1178-1185.
3. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, et al. Electrophysiologic

testing and nonsustained ventricular tachycardia: Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990;82:350-358.

4. Kowey PR, Taylor JE, Marinchak RA, et al. Does programmed stimulation really help in the evaluation of patients with nonsustained ventricular tachycardia? Results of a meta-analysis. *Am Heart J* 1992;123:481-485.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-1940.
6. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
7. Daubert JP, Higgins SL, Zareba W, Wilber DJ. Comparative survival of MADIT-eligible but noninducible patients. (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1997;29(suppl A):135A.
8. Buxton AE. Dati presentati alla 20^a Sessione Scientifica del NASPE, Toronto, 12-15 maggio 1999.
9. Pratt CM, Hallstrom A, Theroux P, et al. Avoiding interpretative pitfalls when assessing arrhythmia suppression after myocardial infarction: insights from the long-term observations of the placebo treated patients in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1-8.
10. Senges JC, Daniarov B, Becker R, et al. Are single Holter ECGs sufficient for risk stratification in postinfarction patients? (Abstr.). *PACE* 1999;22(Part II):790.
11. Vergara G, Catanzariti D. Tachicardia ventricolare. In: *Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri: Trattato di Cardiologia. Vol III*. Milano, Excerpta Medica, 2000:2425-2456.
12. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.

Indirizzo per la corrispondenza

Giuseppe Vergara
U.O. di Cardiologia
Ospedale S. Maria del Carmine
Rovereto (TN)
e-mail: vergara@rov.aziendasanitaria.trentino.it