

Il defibrillatore impiantabile in prevenzione primaria nel paziente anziano

Francesco Vetta, Giampaolo Vetta, a nome della Società Italiana di Cardiologia Geriatrica (SICGe)

Centro di Aritmologia Clinica, Paideia, e U.O. Cardiologia, Ospedale Israelitico, Roma

In elderly patients with heart failure and an indication for implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation, the incidence of sudden cardiac death (SCD) increases progressively with age, up to 80-85 years. ICD implantation is a recognized therapy, included in the guidelines for the prevention of SCD in the general population, which is also applied to elderly patients, albeit in an uneven manner, given the lack of robust data in the literature. In fact, the average age of patients included in the main randomized trials on ICDs is about 60 years. All this brings to a series of doubts in this regard, compounded by recent studies that have raised the suspicion of therapeutic futility in the implantation of ICDs in primary prevention in subjects aged ≥ 70 years, especially in the absence of ischemic heart disease. In the elderly, although the risk of SCD does not vary, the mortality rate for other causes tends progressively to increase with age, as the main consequence of the simultaneous presence of situations such as frailty syndrome and comorbidity. In order to avoid an ageistic attitude, it is therefore necessary to promote randomized controlled trials aimed at a multidimensional evaluation of the elderly patients with an indication for ICD implantation, from which more robust data can be obtained to allow the heart team a selectively targeted evaluation of elderly patients.

Key words. Aging; Comorbidity burden; Frailty syndrome; Heart failure; Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death.

G Ital Cardiol 2020;21

“È molto più importante sapere che tipo di paziente ha una malattia, piuttosto che sapere che tipo di malattia ha un paziente”.
William Osler

INTRODUZIONE

I dati della letteratura mostrano chiaramente come l'incidenza di morte improvvisa tende ad aumentare progressivamente, in funzione dell'età, fino a circa 80-85 anni, mostrando quindi un plateau¹. Dopo l'avvento dei cardioverter-defibrillatori impiantabili (ICD) un gran numero di studi ha mostrato la superiorità dell'approccio invasivo, su quello farmacologico, nella prevenzione primaria e secondaria della morte cardiaca improvvisa (MCI), in pazienti con una frazione di eiezione $\leq 35\%$. Questi dati hanno contribuito all'inserimento dell'indicazione nelle linee guida ed al conseguente progressivo incremento nella percentuale di impianti di ICD². A tal riguardo, è importante ricordare che l'età media dei pazienti arruolati nei trial e nei registri sugli ICD è di circa 60 anni, con una percentuale di ultrasessantacinquenni $< 25\%$, che scende ulteriormente al di sotto del 10% per i soggetti di età > 80 anni. Queste evidenze contrastano con quelle del mondo reale, visto che l'analisi

dei dati del Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori mette in evidenza, in caso di impianto di ICD, una mediana di età che nel periodo dal 2007 al 2018 è passata da 69 a 71 anni, in presenza, peraltro, di un progressivo incremento percentuale degli impianti in prevenzione primaria che nel quinquennio dal 2014 al 2018 sono passati dal 72.3% all'84.3% a fronte di un parallelo decremento delle percentuali di ICD in prevenzione secondaria³⁻⁵. Attualmente, più del 40% degli impianti di ICD riguarda soggetti ultrasessantenni, con una quota fino al 13% per gli ultraottuagenari⁶. Tuttavia, è importante sottolineare che questi dati di prevalenza sembrano sottostimare il dato di reale necessità, visto che la percentuale di pazienti anziani che viene sottoposta ad impianto di ICD è stimata essere pari a circa il 30% di quanti ne avrebbero indicazione^{6,7}. Infatti, una recente survey della Società Europea di Cardiologia, che ha analizzato l'atteggiamento dei vari Centri di elettrofisiologia, evidenzia un comportamento tutt'altro che univoco nei confronti del paziente anziano: mentre sono tutti concordi che per l'impianto di un pacemaker non ci siano limiti di età, per l'ICD l'atteggiamento è molto dispersivo in funzione del limite di età proposto (Figura 1)⁷. Le linee guida non sono di aiuto in tal senso, visto che, senza individuare un limite di età, consigliano di evitare l'impianto in soggetti con un'aspettativa di vita < 1 anno, criterio assolutamente non esaustivo, dato che per i soggetti di età ≥ 95 anni l'aspettativa media di vita attesa è di circa 3 anni. L'opportunità di impiantare o meno un ICD ad un paziente anziano deriva da una serie di considerazioni che dipendono solo in parte dall'età. È necessaria, pertanto, un'analisi dei dati della letteratura per valutare non solo i potenziali vantaggi, in considerazione dei rischi, ma anche i determinanti di una potenziale ed ingiustificabile futilità terapeutica.

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.10.2019; nuova stesura 05.11.2019; accettato 25.11.2019.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Vetta Via Claudio Achillini 22, 00141 Roma
e-mail: vettaaritmologia@gmail.com

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Nel soggetto anziano affetto da insufficienza cardiaca, con frazione di eiezione $\leq 35\%$, il rischio di morte improvvisa tende progressivamente ad aumentare fino all'età di 85 anni per poi presentare un plateau. Parimenti, in questa classe di età, è stata dimostrata una pari efficacia della terapia erogata dai defibrillatori impiantabili (ICD) nell'interrompere le aritmie ventricolari maggiori rispetto ai soggetti più giovani con analoga indicazione. Purtroppo, i dubbi sull'utilità nell'impiego dell'ICD nel paziente anziano derivano soprattutto dalla scarsa rappresentatività degli stessi nei principali trial randomizzati.

Aspetti controversi. I recenti dati della letteratura indicano, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca di natura non ischemica, che il beneficio clinico netto dell'impianto di ICD scompare nei soggetti più anziani, già a partire dall'età di 68 anni. Inoltre, sono sempre più probanti i dati che testimoniano come, al momento della sostituzione dell'ICD, spesso non si siano registrate aritmie ventricolari meritevoli di terapie mirate da parte dell'ICD. Pur nella convinzione comune che nel soggetto anziano sia necessaria una maggior prudenza nel valutare l'opportunità di impiantare un ICD in prevenzione primaria, molto si dibatte in merito al limite di età quale unico fattore discriminante da tenere in considerazione. Infatti, è sempre più evidente il ruolo preminente della "frailty syndrome" e delle comorbidità nel determinare l'outcome di pazienti affetti da insufficienza cardiaca, anche se portatori di ICD, vista l'aumentata incidenza di morte non improvvisa, per patologie non solo cardiovascolari, nei soggetti più anziani.

Prospettive. Al fine di evitare un atteggiamento ageistico, inappropriato ed anacronistico, sono necessari più numerosi trial randomizzati che focalizzino l'attenzione sul ruolo di una valutazione multidimensionale basata sui presidi culturali propri della geriatria in relazione all'outcome di pazienti anziani con ICD, soprattutto in quelle aree grigie in cui il paziente con "frailty syndrome" e comorbidità non presenti una condizioni clinica così avanzata da rendere palese la futilità dell'impianto di un ICD.

TRIAL CHE HANNO POSTO INDICAZIONE AD IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE IN PREVENZIONE PRIMARIA

Nel corso degli anni, gli studi che hanno determinato l'indicazione all'ICD nei pazienti con cardiopatia ischemica e compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, sono tre: MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)⁸ e MADIT I e II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I e II)⁹⁻¹¹ (Tabella 1). Tutti e tre gli studi sono stati univoci nell'indicare il vantaggio, in questa classe di popolazione,

dell'impianto di ICD nel ridurre la mortalità complessiva sia nel medio che nel lungo termine.

In merito alla cardiomiopatia dilatativa di natura non ischemica, gli studi CAT (Cardiomyopathy Trial)¹², AMIOVIRT (Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial)¹³, DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial)¹⁴ e DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)¹⁵ non hanno mostrato differenze significative, in termini di riduzione della mortalità complessiva, nei pazienti con ICD rispetto ai controlli. Peraltro, solo lo studio DEFINITE¹⁵ ha mostrato un vantaggio nell'impianto dell'ICD rispetto ai controlli, statisticamente non significativo. Lo studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) ha coinvolto pazienti con cardiomiopatia ad etiologia sia ischemica che non ischemica, evidenziando, nel campione complessivo, un beneficio clinico netto dall'impianto di ICD, in termini di mortalità complessiva, che non era più evidente nel sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia non ischemica¹⁶. Una successiva metanalisi, che ha incluso i dati del CAT, dell'AMIOVIRT, del DEFINITE, nonché quelli desunti dalla coorte di pazienti con cardiomiopatia non ischemica dello SCD-HeFT, ha evidenziato un vantaggio significativo nell'impianto dell'ICD anche in questa classe di pazienti (rischio relativo 0.74; $p=0.02$)¹⁷, motivo per il quale, indipendentemente dall'etiologia, l'impianto di ICD in questo tipo di pazienti presenta, nelle attuali linee guida, una indicazione di classe I^{18,19}. Lo studio DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality), sviluppato e pubblicato dopo oltre 10 anni dai precedenti trial, ha valutato il ruolo dell'ICD in pazienti con cardiomiopatia non ischemica ed insufficienza cardiaca sintomatica in classe NYHA II-IV, con una frazione di eiezione $\leq 35\%$, rispetto alla terapia farmacologica convenzionale²⁰. Circa il 58% dei pazienti era stato sottoposto ad una terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), senza, tuttavia, che sia stata messa in evidenza alcuna interazione significativa con gli effetti dell'ICD. Nel follow-up a 5.5 anni non è emerso alcun vantaggio nei portatori di ICD, rispetto alla terapia convenzionale, in termini di mortalità totale (hazard ratio [HR] 0.87; $p=0.28$). Tuttavia, l'analisi dei dati per classi di età ha evidenziato che, nei soggetti di età <68 anni, l'impianto di ICD ne migliora significativamente la prognosi, con una riduzione del 36% del rischio relativo di mortalità complessiva (HR 0.64; $p=0.01$), vantaggio non evidente nei soggetti più anziani. Questo studio ha inoltre confermato l'efficacia dell'ICD nel ridurre il rischio relativo di morte improvvisa, che è risultata dimezzata rispetto al gruppo controllo, indipendentemente dalla classe di età (HR 0.5; $p=0.005$). Tuttavia, nel computo della mortalità complessiva occorsa nel campione oggetto di studio, la MCI ne ha rappresentato solo il 35%, mentre oltre il 31% della mortalità è stato attribuito a cause non cardiovascolari, con una prevalenza crescente in funzione dell'età²⁰. Un altro aspetto da tenere in considerazione è che, in accordo con i dati del MADIT II e dello SCD-HeFT^{10,11,16}, il beneficio clinico netto dell'impianto di ICD in prevenzione primaria, in termini di riduzione della MCI, si evidenzia solo in follow-up a medio e lungo termine, compreso tra 2 e 5 anni. Considerando che la sopravvivenza media dei pazienti anziani portatori di un ICD è <5 anni²¹⁻²³, ne deriva la considerazione che l'impianto di questo dispositivo può risultare futile, nel favorire un incremento della sopravvivenza, almeno in una parte dei pazienti in questa fascia di età. Inoltre, nella stima del beneficio

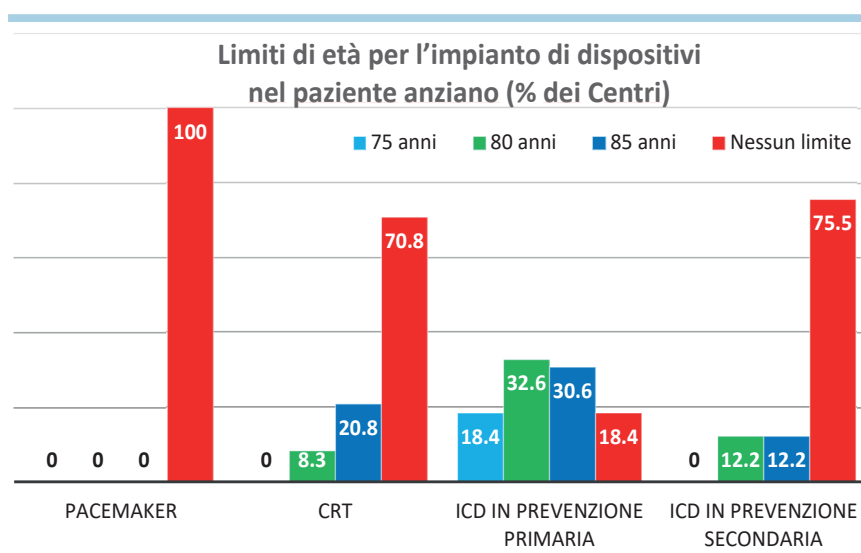


Figura 1. Limiti di età considerati nei vari Centri di elettrostimolazione cardiaca europei per le differenti procedure⁷.
CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile.

clinico dell'impianto di un ICD nel paziente anziano, appare necessaria un'attenta valutazione anche di altri aspetti, a partire dalla ricorrenza di episodi di aritmia ventricolare in funzione dell'età. A tal riguardo i dati della letteratura nel soggetto anziano sono dicotomici, indicando, in caso di prevenzione secondaria, un incremento età-relato del rischio di recidiva di aritmie ventricolari maggiori²⁴, a fronte di un andamento opposto in prevenzione primaria. Infatti, i dati dello studio MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy), seppur limitati nella loro significatività dalla scarsa numerosità nel campione degli ultrasessantacinquenni, hanno mostrato, in questa classe di età, un minor rischio sia di aritmie ventricolari maggiori (HR 0.38; $p < 0.001$) che di shock appropriati dell'ICD (HR 0.37; $p = 0.014$), con un decremento medio per decade di età rispettivamente del 19% ($p = 0.002$) e del 22% ($p = 0.018$)²⁵.

ANALISI DEI DATI DI SICUREZZA DELL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE NEL PAZIENTE ANZIANO

Nell'analisi del rischio nell'impianto di ICD nel paziente anziano, dobbiamo considerare non soltanto le possibili complicanze peri- e post-procedurali, quali ematomi, dislocazioni, pneumotorace, infezioni, ecc., ma anche il rischio di shock inappropriati e, se appropriati, inopportuni, nonché l'efficacia delle terapie somministrate.

Molti trial hanno analizzato il rischio perioperatorio dell'impianto di ICD in pazienti anziani (Tabella 2). Tsai et al.²⁶ hanno valutato l'influenza dell'età in uno studio di registro che ha coinvolto 150264 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria. Il tasso di eventi avversi, inclusa la mortalità intraospedaliera è passato dal 2.8% nei soggetti di età <65 anni al 4.5% negli ultraottantenni. L'analisi dei dati ha mostrato un trend in crescita nel tasso di complicanze fino a 80 anni, per poi presentare un plateau. Altri dati della letteratura hanno evidenziato un'incidenza di complicanze perioperatorie o a distanza (incluse le dislocazioni, le

fratture o le infezioni degli elettrocateretri), che risulta assolutamente indipendente dall'età dei pazienti^{21,26-31}. Al contrario altre pubblicazioni hanno messo in evidenza un aumento del rischio perioperatorio, attribuibile esclusivamente ad un'aumentata incidenza di pneumotorace^{32,33}. In generale, tuttavia, i dati della letteratura sono concordi nell'indicare che il determinante principale delle complicanze non è rappresentato dall'età dei pazienti ma dalle loro comorbidità, come indicato successivamente. A tal proposito, prima di impiantare un ICD non possiamo evitare di considerare anche i rischi collegati alla sostituzione dello stesso. I dati della letteratura mostrano, al riguardo, un rischio di complicanze maggiori peri- e post-procedurali pari al 4-6%^{34,35}. Non possiamo tuttavia dimenticare i recenti dati del registro italiano sugli ICD che, in un'analisi condotta sulla sostituzione di ICD nel decennio compreso tra il 2007 ed il 2016, evidenziano un confortante incremento della longevità di questi dispositivi, passata da una media di 45.8 a 68.1 mesi ($p < 0.001$), attribuibile, oltre che ad un progressivo miglioramento tecnico ed ad una migliorata programmazione dei dispositivi, ad una progressiva minor necessità di upgrading a CRT ed ad una minor incidenza di reinterventi per infezioni o erosioni della tasca, che risultavano quasi dimezzati³⁶.

L'analisi dei dati riguardanti l'efficacia delle terapie antitachicardiche, erogate dall'ICD, non mostra sostanziali differenze nelle varie classi di età²¹. In merito agli shock inappropriati, la cui incidenza oscilla tra 1% e 3% per anno, gli studi ne dimostrano una riduzione età-relata, nonostante la maggiore incidenza di fibrillazione atriale nel paziente anziano, da attribuirsi alla difficoltà a raggiungere, in questa fascia di età, frequenze ventricolari elevate per una riduzione dell'attività dromotropa del nodo atrioventricolare^{32,33}. È bene ricordare che non tutti gli shock appropriati sono parimenti opportuni e, come dimostrato dal MADIT-RIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial to Reduce Inappropriate Therapy)³⁷ e dall'ADVANCE III (Avoid Delivering Therapies for Nonsustained Arrhythmias in ICD Patients III)³⁸, soprattutto negli anziani, un aumento degli shock inopportuni o inappropriati, può aumentare la morta-

Tabella 1. Principali trial che hanno valutato l'efficacia del defibrillatore impiantabile in prevenzione primaria.

Trial	Popolazione	Criteri di inclusione	Mortalità totale
MUSTT ⁸	704 pazienti con età media 67 anni con cardiopatia ischemica ICD vs AA in base al SEF	FE $\leq 40\%$; inducibilità di TV/FV al SEF	ICD 9% Controlli con AA 34% p<0.001 FU 60 mesi
MADIT I ⁹	196 pazienti con età media 62 \pm 9 anni con cardiopatia ischemica ICD vs controlli	FE $\leq 35\%$; inducibilità di TV/FV al SEF, non sopresse dalla procainamide	ICD 15.6% Controlli 38.6% p=0.009 FU 27 mesi
MADIT II ^{10,11}	1232 pazienti con età media 64 \pm 10 anni con cardiopatia ischemica ICD vs controlli	FE $\leq 30\%$; classe NYHA I-III con rivascolarizzazione da oltre 3 mesi	ICD 14.2% Controlli 19.2%, p=0.016 (FU 20 mesi) ICD 49% Controlli 62%, p<0.001 (FU 7.6 anni)
CAT ¹²	104 pazienti con età media 52 \pm 12 anni con cardiopatia non ischemica ICD vs controlli	FE $\leq 30\%$; classe NYHA II-III	ICD 73% Controlli 68% p=0.55 FU 66 mesi
AMIOVIRT ¹³	103 pazienti con età media 58 \pm 11 anni con cardiopatia non ischemica ICD vs amiodarone	FE $\leq 35\%$; classe NYHA I-III	ICD 11.8% Amiodarone 13.5% p=0.8 FU 24 mesi
DINAMIT ¹⁴	674 pazienti con età media 61.5 \pm 10 anni con cardiopatia non ischemica ICD vs controlli	FE $\leq 35\%$; classe NYHA I-III; ridotta variabilità della frequenza cardiaca	ICD 18.7% Controlli 17% p=0.66 FU 30 mesi
DEFINITE ¹⁵	458 pazienti con età media 58 anni con cardiopatia non ischemica ICD vs controlli	FE $< 36\%$; classe NYHA I-III; TV non sostenute o frequente extrasistolia ventricolare isolata	ICD 12.2% Controlli 17.5% p=0.08 FU 29 mesi
SCD-HeFT ¹⁶	2521 pazienti con età media 60 \pm 9 anni con cardiopatia ischemica/non ischemica ICD vs amiodarone vs placebo	FE $\leq 35\%$; classe NYHA II-III	ICD 22% Amiodarone 28% Placebo 29% p=0.007 FU 45.5 mesi
DANISH ²⁰	1116 pazienti con età media 64 \pm 8 anni con cardiopatia non ischemica ICD vs controlli	FE $\leq 35\%$; classe NYHA II-IV; NT-proBNP elevato	ICD 21.6% Controlli 23.4% p=0.28 FU 67 mesi

AA, farmaci antiaritmici; FE, frazione di eiezione; FU, follow-up; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale; SEF, studio elettrofisiologico; TV, tachicardia ventricolare.

lità totale. Un ormai storico studio di Poole et al.³⁹ ha messo ben in evidenza la stretta associazione tra shock appropriati ed aumento della mortalità, evidenziando, in questi pazienti, un rischio di morte 5 volte maggiore rispetto ai pazienti senza shock. È interessante sottolineare come la morte avvenisse non per causa aritmica, ma come sequela di un peggioramento dello scompenso cardiaco. Per tale motivo, nel corso degli ultimi anni si sono sviluppati una serie di studi volti ad analizzare nuovi algoritmi di programmazione dei dispositivi, in grado di ridurre il tasso di terapie inappropriate oltre che di erogare terapie meno aggressive in caso di tachicardie ventricolari sostenute. Un incremento del tempo di detezione della tachicardia ventricolare, così come della frequenza ventricolare in cui intervenire, anche con algoritmi di pacing antitachicardico, ha portato a ridurre il numero sia delle terapie inappropriate che inopportu-

ne, senza aumentare il rischio di MCI. Pertanto questi algoritmi di programmazione sono attualmente raccomandati nelle linee guida internazionali e possono essere applicati con sicurezza anche ai pazienti anziani⁴⁰.

IL PESO DELLA FRAGILITÀ E DELLE COMORBILITÀ

I dati della letteratura indicano l'inopportunità di un atteggiamento ageistico, basato esclusivamente sul computo dell'età, visto il ruolo della fragilità e delle comorbilità, come determinanti principali dell'outcome dei pazienti sottoposti ad impianto di ICD. Infatti, in letteratura è evidente una stretta correlazione tra insufficienza cardiaca, fragilità e comorbilità, in uno stretto rapporto fisiopatologico, tale

Tabella 2. Principali studi che hanno valutato il rischio di complicanze dopo impianto di defibrillatore nei pazienti anziani.

Studio	Popolazione	Risultati
Tsai et al. ²⁶	Destinatari di ICD in prevenzione primaria nello US ICD National Cardiovascular Data Registry 150 264 pazienti (61% ≥65 anni; 16.1% ≥80 anni)	Gli eventi avversi e la mortalità sono aumentati dal 2.8% nella fascia di età più giovane (65 anni) al 4.5% nella fascia di età ≥80 anni. Insufficienza renale, insufficienza cardiaca di stadio IV, fibrillazione atriale, BAV di III grado, impianto di ICD biventricolare e il sesso femminile, erano predittori di complicanze più forti dell'età
Al-Khatib et al. ²⁷	8581 pazienti >65 anni con impianto ICD tra gennaio 2002 e settembre 2005	L'età non si è dimostrata un fattore di rischio indipendente per l'aumento delle complicanze
Duray et al. ²⁸	375 pazienti consecutivi con patologia cardiaca strutturale sottoposti ad impianto di ICD	Le complicanze si sono manifestate in modo indipendente dall'età in entrambi i gruppi (<70 vs ≥70 anni)
Grimm et al. ²⁹	500 pazienti inclusi nel Marburg Defibrillator database	Tutte le complicanze evidenti durante il follow-up di 48 ± 39 mesi erano simili in entrambi i gruppi di pazienti (23% vs 25%), indipendentemente dall'età
Noseworthy et al. ³⁰	183 pazienti ≥70 anni vs 29 pazienti ≥80 anni, sottoposti ad impianto di ICD	I tassi di complicanze al momento dell'impianto dell'ICD erano del 6.6% nei settuagenari e del 13.1% negli ottuagenari, ma la differenza non era statisticamente significativa
Reynolds et al. ³¹	31 000 pazienti sottoposti ad impianto di ICD tra il 2002 e il 2003	Il tasso di una o più complicanze, legate all'impianto di ICD, durante la degenza ospedaliera era del 10.8% in assenza di differenze significative in merito all'età nel gruppo con complicanze rispetto a quello senza complicanze
Van Rees et al. ²¹	1395 pazienti trattati con ICD in prevenzione primaria	Tasso inferiore di shock inappropriati in pazienti ≥75 anni. Tasso simile di diverse complicanze come infezioni, malfunzionamento del catetere e dislocazione del catetere, nei pazienti anziani (≥75 anni) rispetto agli altri sottogruppi
Yung et al. ³³	Registro dei 5399 pazienti destinatari di ICD in Ontario, Canada	Tasso di complicanze entro 45 giorni dall'impianto: 18-49 anni: 7.5% 70-79 anni: 7.6%; ≥80 anni: 10.7% (p=NS)

BAV, blocco atrioventricolare; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile.

da incidere significativamente sull'outcome dei pazienti, sia in termini di mortalità che di morbidità⁴¹⁻⁴³. A tal riguardo, quantunque la recente sottoanalisi dei dati dello studio DANISH, condotta per classi di età in pazienti con cardiomiopatia non ischemica, abbia messo in evidenza un vantaggio prognostico nell'impianto di ICD, in termini di mortalità totale, solo nei pazienti di età <70 anni, un'analisi più approfondita dei dati ci permette di trovare spiegazione di questo risultato nel peso delle comorbidità sulle differenti cause di morte evidenti in funzione dell'età. Infatti, mentre nei soggetti di età ≤70 anni il tasso di MCI e di morte per altre cause erano, rispettivamente, pari a 1.8 (intervallo di confidenza [IC] 95% 1.3-2.5) e 2.7 (IC 95% 2.1-3.5) eventi per 100 pazienti/anno, nei soggetti di età >70 anni si è notato, rispetto ai soggetti più giovani, un tasso di MCI praticamente sovrapponibile (1.6; IC 95% 0.8-3.2), a fronte di una incidenza di mortalità per altre cause praticamente raddoppiata, pari a 5.4 (IC 95% 3.7-7.8) eventi per 100 pazienti/anno (p=0.01)⁴⁴. I dati dello studio RERAI (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) hanno messo in evidenza una stretta correlazione tra il grado di comorbidità e il tasso di ospedalizzazione e mortalità in pazienti portatori di ICD o CRT-D⁴¹. Anche Ruwald et al.⁴⁵, in un'analisi dei dati di registro danese in pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria (n=1873) o secondaria (n=2461), tesa a valutare il peso delle comorbidità sull'outcome di questi pazienti, ne hanno notato una stretta correlazione con la mortalità. Infatti, suddividendo i pazienti in sottogruppi, secondo il numero di comorbidità, si è notato un progressivo

aumento del rischio complessivo di morte rispetto ai pazienti che non presentavano comorbidità, sia in caso di impianto di ICD in prevenzione primaria (1 comorbidità: HR 2.1; 2 comorbidità: HR 3.7; ≥3 comorbidità: HR 6.6; p<0.001) che in prevenzione secondaria (1 comorbidità: HR 2.2; 2 comorbidità: HR 3.8; ≥3 comorbidità: HR 5.8; p<0.001). Il rischio di morte a 4 anni nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD, sia in prevenzione primaria che secondaria, risultava pari al 7% in assenza di comorbidità, aumentando progressivamente, fino al 52% in presenza di almeno tre comorbidità. Questo studio ha avuto anche il pregio di evidenziare che il numero di comorbidità non è associato ad un incremento degli shock appropriati, ma, al contrario, è risultato inversamente correlato al numero di terapie antitachicardiche erogate dal dispositivo. Infatti, nei pazienti con un numero di comorbidità ≥3 si è notata un'alta prevalenza di decessi senza che il dispositivo sia mai dovuto intervenire, con una percentuale pari al 72% in prevenzione primaria ed al 45% in prevenzione secondaria⁴⁵. A risultati simili è giunta anche una pregevole analisi post hoc dei risultati del MADIT II condotta da Goldenberg et al.⁴⁶. Gli Autori hanno messo in evidenza che un modello di valutazione basato sui seguenti 5 item: 1) età >70 anni, 2) presenza di insufficienza renale, 3) presenza di fibrillazione atriale, 4) classe NYHA >II, 5) durata del QRS >120 ms, fosse in grado di predire il beneficio clinico dell'impianto di un ICD. In particolare ne derivava una curva di rischio "U-shaped", che evidenziava una futilità nell'impianto dell'ICD sia nei pazienti che non avevano nessuno dei 5 fattori di rischio, per l'assenza di eventi aritmici tali da richiedere l'interven-

to dell'ICD, che nei pazienti con 3 o più fattori di rischio, che non si avvantaggiavano dall'impianto dell'ICD perché andavano più frequentemente incontro a morte per cause non aritmiche⁴⁶. Green et al.⁴⁷, in uno studio volto a valutare il ruolo della fragilità e delle comorbilità nella mortalità ad 1 anno dall'impianto dell'ICD, in una coorte di 188 020 pazienti del Medicare coinvolti nel National Cardiovascular Data ICD Registry, hanno evidenziato una prevalenza della "frailty syndrome" nel 10% dei pazienti e della demenza in circa l'1% della popolazione coinvolta. La mortalità complessiva ad 1 anno è risultata del 12%, con valori che salivano al 22% nei soggetti con "frailty syndrome" e fino al 27% in quelli con demenza. La presenza di comorbilità associate alla "frailty syndrome" ha francamente aumentato il rischio di mortalità ad 1 anno che è risultato pari al 23% nei soggetti in cui si associava il diabete mellito, passando al 25% nei pazienti con bronchite cronica ostruttiva, fino al 29% nel caso in cui alla "frailty syndrome" si associava una forma di demenza⁴⁷. Questi dati sono di estremo interesse se letti in funzione delle carte di predizione del rischio, quali il Seattle Heart Failure Model, che evidenzia come in soggetti con un rischio di mortalità ad 1 anno $\geq 20\%$ l'impianto di un ICD in prevenzione primaria non sembri vantaggioso⁴⁸. Inoltre, un recente studio di Kramer et al.⁴⁹, volto a valutare la prevalenza della "frailty syndrome" in un campione di 219 soggetti anziani sottoposti ad impianto di ICD e la correlazione con la mobilità dei pazienti, ha mostrato una prevalenza della "frailty syndrome" pari al 13%, mentre il 47% dei pazienti era valutato come pre-fragile. Nel campione analizzato, una bassa velocità di cammino (<0.8 m/s) era presente nell'89% dei pazienti fragili, nel 59% dei pazienti definiti pre-fragili e solo nel 38% dei pazienti definiti robusti. Peraltro, dall'analisi dei dati desunti dall'interrogazione dell'ICD si è visto che un incremento dell'attività media quotidiana pari a circa 1 h fosse associato ad una riduzione del rischio di avere un fenotipo fragile di circa il 46%⁴⁹. Questi dati sono di estremo interesse perché, quantunque non forniscano dati diretti sulla prognosi dei pazienti, aprono nuovi fronti specifici per la valutazione del soggetto anziano con indicazione ad impianto di ICD. Una valutazione multidimensionale, basata sulla comorbilità ma anche sullo stato funzionale ed il grado di autonomia del paziente possono darci molte informazioni sulla sua prognosi. Le attuali linee guida per l'impiego degli ICD in prevenzione primaria non considerano, per il soggetto anziano, l'importanza di una valutazione multidimensionale che andrebbe invece favorita con studi clinici randomizzati mirati.

MODIFICHE NELLO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO DELLE ARITMIE VENTRICOLARI E DELLA MORTE IMPROVVISA E PROSPETTIVE FUTURE

Nel computo del rapporto tra vantaggi e rischi nell'impianto di un ICD in un paziente anziano, in prevenzione primaria, dobbiamo considerare anche l'evoluzione che c'è stata, nel corso degli anni, della terapia farmacologica a nostra disposizione e soprattutto nell'attenzione all'applicazione della stessa, in accordo alle linee guida. Questo, secondo alcuni Autori, ha favorito una progressiva riduzione del rischio di MCI nei soggetti con insufficienza cardiaca e con frazione di eiezione $\leq 35\%$ con indicazione ad impianto di ICD. Nello studio SCD-

HeFT, pubblicato circa 15 anni fa¹⁶, la mortalità ad 1 anno del gruppo di controllo risultava pari al 7.2% in presenza di dati di aderenza alla terapia del 96% per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) e del 69% per i betabloccanti. Nello studio DANISH²⁰, pubblicato a distanza di oltre un decennio dal primo, la mortalità ad 1 anno del gruppo di controllo risultava praticamente dimezzata, con un valore del 3.6%, in presenza di dati di aderenza alla terapia che risultavano praticamente sovrapponibili per gli ACE-inibitori/ARB (97%) e francamente aumentati per i betabloccanti (92%). A distanza di circa 1 anno dalla pubblicazione dei dati del DANISH, Shen et al.⁵⁰, in un'analisi retrospettiva di 40 195 pazienti di 12 trial condotti tra il 1995 ed il 2014 hanno notato, nel corso dei 20 anni analizzati, un progressivo significativo declino del rischio di MCI pari al 44% ($p=0.003$). L'incidenza di MCI a 90 giorni dall'arruolamento è infatti progressivamente passata dal 2.4% dei primi trial all'1% dei più recenti. Sicuramente alcuni bias metodologici influenzano il risultato numerico dell'analisi condotta. In particolare non si può non tenere in debita considerazione il fatto che la percentuale di pazienti già portatori di ICD che venivano esclusi dall'arruolamento è andata aumentando nel corso degli anni. Pertanto, se nessuno dei pazienti arruolati nei primi trial era già portatore di ICD, la percentuale di questi è progressivamente aumentata al 2.7% nel trial CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure; 2003-2007)⁵¹, passando al 6.4% nel GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure; 2002-2008)⁵² fino a raggiungere il 13% nell'EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; 2006-2010)⁵³ ed il 15% nel PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial; 2009-2014)⁵⁴. Questa progressiva esclusione di pazienti portatori di ICD ha contribuito a creare, progressivamente, un campione di pazienti con una fase meno avanzata di patologia, giustificata anche dalla diversa prevalenza di pazienti in classe NYHA IV, passati dal 29% del RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)⁵⁵ allo 0.8% del PARADIGM-HF⁵⁴. A questo si associa, come già citato, una miglior aderenza alla prescrizione ed assunzione della terapia farmacologica, in accordo alle linee guida internazionali. Peraltro, non dobbiamo dimenticare al riguardo i nuovi farmaci che abbiamo a disposizione per la terapia dell'insufficienza cardiaca. Come messo in evidenza dallo studio PARADIGM-HF⁵⁴ e da un altro studio in pazienti portatori di ICD⁵⁶, il trattamento con sacubitril/valsartan vs enalapril è risultato in grado di ridurre sia la mortalità totale che quella aritmica. In particolare tale farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre gli episodi di tachicardia ventricolare sostenuta e gli shock efficaci dell'ICD (0.8% vs 6.7%; $p<0.02$), ponendo nuovamente in luce da un lato la necessità di una costante attenzione all'ottimizzazione della terapia farmacologica, dall'altro il differente peso nel corso degli anni della stessa, sottolineando così la necessità di una miglior definizione dei criteri per il ricorso alla terapia non farmacologica⁵⁷. In tal senso, è opportuno ricordare che nel corso degli ultimi anni, numerosi studi hanno evidenziato un ruolo importante della risonanza magnetica cardiaca in questi pazienti: una recente metanalisi ha dimostrato una stretta associazione tra il "late gadolinium enhancement" ed

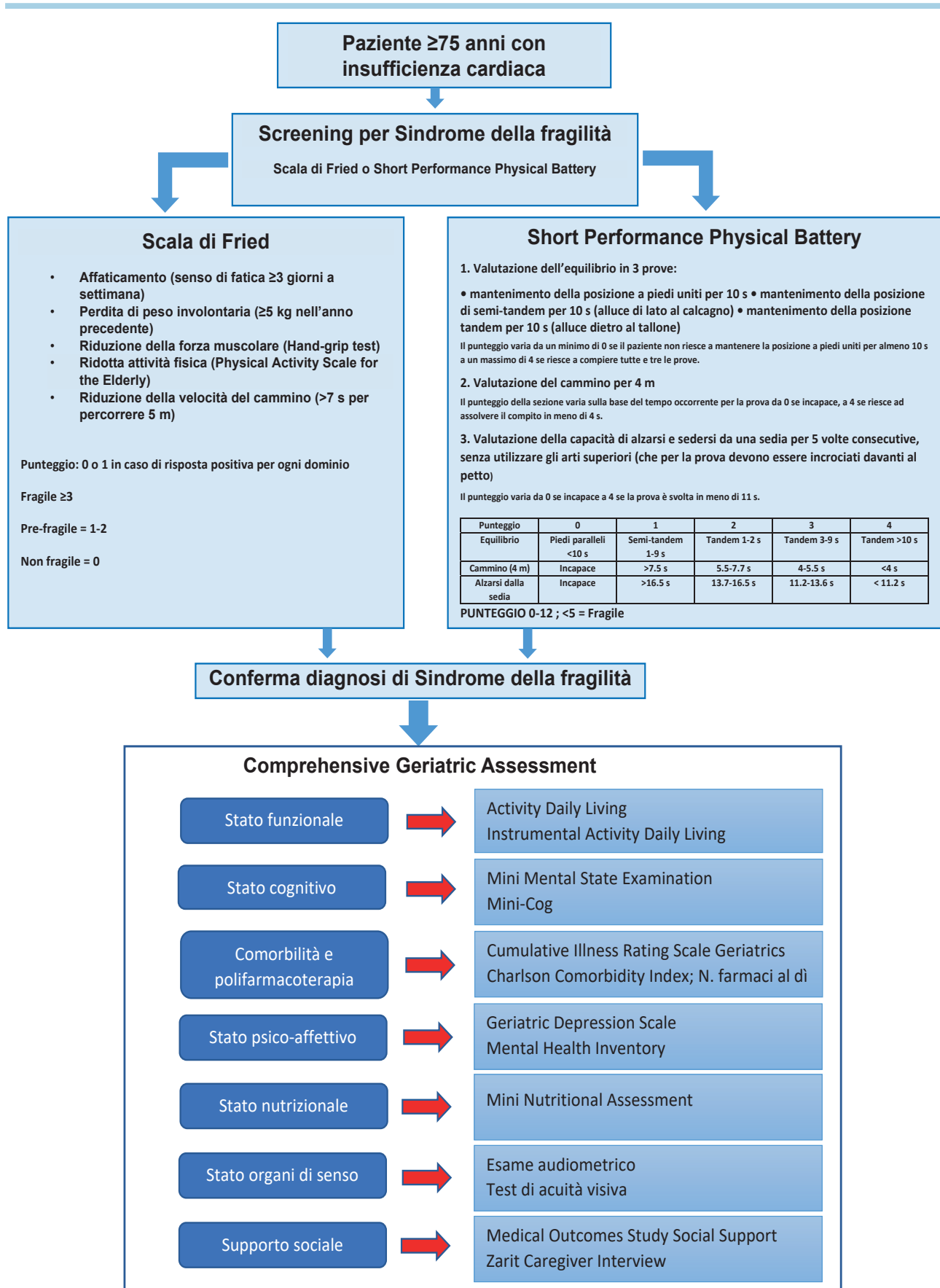


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la valutazione multidimensionale del paziente anziano con insufficienza cardiaca.

un aumento del rischio di mortalità sia complessiva che per MCI⁵⁸. Anche tecniche di imaging cardiache basate sull'impiego di ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG), che consente di indagare l'innervazione simpatica del cuore in condizioni patologiche, quali l'insufficienza cardiaca, sembrano molto promettenti nel permetterci una miglior discriminazione dei pazienti che maggiormente si avvantaggerebbero dell'impianto di un ICD⁵⁹. È tuttavia opportuno evidenziare la necessità di una maggior mole di dati relativi ai soggetti anziani in merito alle citate novità sia per le procedure diagnostiche che per la terapia farmacologica.

Allo stato attuale, nel soggetto anziano, la scelta di impiantare un ICD in prevenzione primaria è sicuramente difficile, richiedendo una serie di passaggi preliminari, che non sono, in genere, necessari nelle altre classi di età. In primo luogo è opportuno valutare se il paziente è affetto da "frailty syndrome", una condizione clinica che comporta una minore capacità del paziente anziano a mantenere il proprio equilibrio omeostatico in presenza di eventi avversi ambientali (Figura 2). La scala di Fried oppure la Short Performance Physical Battery (SPPB) ci permettono di individuare tale condizione clinica per punteggi, rispettivamente ≥ 3 per la prima e < 5 per la SPPB^{60,61}. Una volta individuata la "frailty syndrome", sarà opportuno effettuare una valutazione multidimensionale del paziente anziano, che indaghi il suo stato psico-cognitivo, nutrizionale e funzionale⁶². I dati della letteratura riguardanti pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca individuano il Comprehensive Geriatric Assessment come modello fondamentale da seguire^{63,64}. Da questo derivano una serie di test atti a valutare l'outcome di questi pazienti, quali il Multidimensional Prognostic Index (MPI), che permette una valutazione approfondita della condi-

zione clinica del paziente, con l'unico limite rappresentato dal fatto che attualmente esistono dati prognostici relativi solo al breve periodo⁶⁵, ed il modello della Comprehensive Geriatric Assessment proposto da Rodriguez-Pascual et al.⁶⁶ che, applicando schemi di valutazione in parte sovrapponibili a quelli del MPI, ha il pregio di aver analizzato il rischio di mortalità a 2 anni, periodo più congruo per poter escludere una futilità nell'impianto di un ICD. Questo studio, infatti, ha permesso di evidenziare, nel gruppo a basso rischio, una mortalità a 2 anni di poco superiore al 20%, che invece risultava superiore al 65% nei pazienti a più alto rischio. Pertanto, mentre per i pazienti con una classe di rischio più elevata sembra opportuno porre indicazione esclusivamente ad una terapia medica, nei pazienti a rischio basso o intermedio appare ragionevole una valutazione collegiale nell'ambito di un "Heart Team" mirato al paziente anziano (Figura 3), in cui la figura del geriatra e del cardiologo interventista possano essere affiancate da altre figure professionali da individuare, a seconda del caso, ponendo al centro il paziente ed i caregiver, che dovranno ricevere un'adeguata informazione che li renda pienamente consapevoli dei potenziali vantaggi e rischi del caso. In tal senso si ricorda l'opportunità, anche per il consenso informato, di utilizzare delle modulistiche chiare, con terminologia appropriata adatta anche ad interlocutori con basso livello culturale e/o riduzione delle performance cognitive⁶⁷. Pertanto, in attesa di studi clinici randomizzati mirati alla valutazione multidimensionale in pazienti candidati ad impianto di ICD, appare quanto mai opportuno ribadire l'utilità di un approccio multispecialistico, volto a condividere con il paziente ed i caregiver i percorsi di diagnosi e cura mirati ad una medicina di precisione, personalizzata.

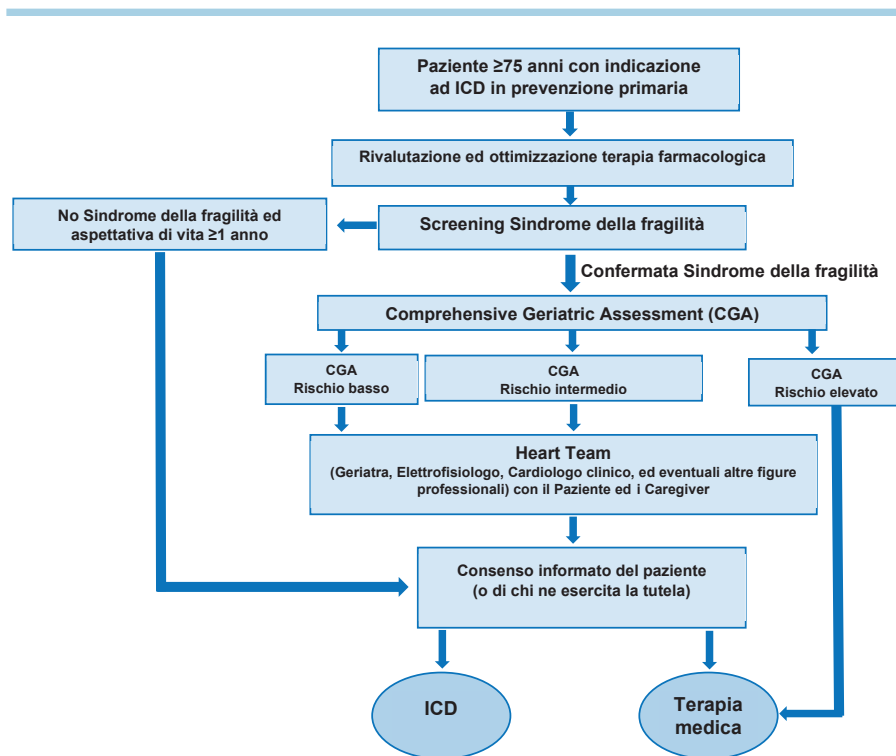


Figura 3. Algoritmo decisionale nel paziente anziano con indicazione ad impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD) in prevenzione primaria.

RIASSUNTO

Nel paziente anziano, con indicazione ad impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD) per insufficienza cardiaca a funzione sistolica compromessa, l'incidenza di morte cardiaca improvvisa (MCI) tende ad aumentare progressivamente con l'età, fino a 80-85 anni. L'impianto di ICD è una terapia riconosciuta ed inserita nelle linee guida, per la prevenzione della MCI nella popolazione generale, che viene applicata anche ai pazienti anziani, sebbene in modo non uniforme, stante la carenza di robusti dati in letteratura. Infatti l'età media dei pazienti inseriti nei principali trial randomizzati sugli ICD è pari a circa 60 anni. Questo comporta una serie di dubbi al riguardo, acuiti da recenti studi che pongono il sospetto di una

futilità terapeutica nell'impianto di ICD in prevenzione primaria nei soggetti ultrasessantenni, soprattutto in assenza di una cardiopatia ischemica. Nel soggetto anziano, pur non variando il rischio di MCI, con l'età tende progressivamente ad aumentare il tasso di mortalità per altre cause, in funzione della fragilità e delle comorbidità. Per evitare un atteggiamento ageistico, è quindi necessario avviare dei trial randomizzati volti ad una valutazione multidimensionale del paziente anziano con indicazione ad impianto di ICD, da cui derivino dati più robusti per permettere all'heart team una valutazione mirata al paziente anziano.

Parole chiave. Anziani; Comorbidità; Defibrillatore impiantabile; Fragilità; Morte cardiaca improvvisa; Scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Bogle BM, Ning H, Mehrotra S, Goldberger JJ, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk for sudden cardiac death in the Community. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002398.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
3. Proclemer A, Ghidina M, Bianco G, et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori - Bollettino Periodico 2007. Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 2008;11:121-47.
4. Proclemer A, Zecchin M, D'Onofrio A, et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori - Bollettino Periodico 2014. Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione. *G Ital Cardiol* 2016;17:95-107.
5. Proclemer A, Zecchin M, D'Onofrio A, et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori - Bollettino Periodico 2018. Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione. *G Ital Cardiol* 2020;21:157-69.
6. Hammill SC, Kremens MS, Kadish AH, et al. Review of the ICD Registry's third year, expansion to include lead data and pediatric ICD procedures, and role for measuring performance. *Heart Rhythm* 2009;6:1397-401.
7. Chen J, Hocini M, Larsen TB, et al. Clinical management of arrhythmias in elderly patients: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2015;17:314-7. Interessante survey della European Heart Rhythm Association, che ha analizzato l'atteggiamento ed il comportamento tutt'altro che univoco nei confronti del paziente anziano deputato ad impianto di defibrillatore nei vari Centri di elettrofisiologia.
8. 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.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
11. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al.; Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010;122:1265-71.
12. Bönsch 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.
13. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.; 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.
14. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
15. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.; 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.
16. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart

- Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37. Risultati dello studio SCD-HeFT che ha messo in evidenza un vantaggio nell'impianto di defibrillatore in pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II-III e frazione di eiezione $\leq 35\%$, rispetto alla terapia convenzionale e all'amiodarone nel ridurre la mortalità complessiva, indipendentemente dall'origine ischemica o non, pur in presenza di un risultato meno convincente nella forma non ischemica.
17. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-9.
18. Priori S, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline 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 on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272-e391.
20. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30. Lo studio DANISH evidenzia il limite di età di 68 anni oltre il quale non si manifesta un vantaggio, in termini di sopravvivenza, nell'impianto del defibrillatore.
21. Van Rees JB, Borleffs CJ, Thijssen J, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator treatment in the elderly:

therapy, adverse events, and survival gain. *Europace* 2012;14:66-73.

22. Koplan BA, Epstein LM, Albert CM, Stevenson WG. Survival in octogenarians receiving implantable defibrillators. *Am Heart J* 2006;152:714-9.

23. Pellegrini CN, Lee K, Olgin JE, et al. Impact of advanced age on survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008;10:1296-301.

24. Schaer B, Kühne M, Reichlin T, Oswald S, Sticherling C. Incidence of and predictors for appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with a secondary preventive implantable cardioverter-defibrillator indication. *Europace* 2016;18:227-31.

25. Aktas MK, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Comparison of age (<75 years versus ≥75 years) to risk of ventricular tachyarrhythmias and implantable cardioverter defibrillator shocks (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *Am J Cardiol* 2014;114:1855-60.

26. Tsai V, Goldstein MK, Hsia HH, Wang Y, Curtis J, Heidenreich PA; National Cardiovascular Data's ICD Registry. Influence of age on perioperative complications among patients undergoing implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:549-56.

Studio di registro che ha coinvolto 150264 pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore in prevenzione primaria e che ha mostrato un progressivo aumento età-relato delle complicanze perioperatorie fino all'età di 80 anni per poi manifestare un plateau.

27. Al-Khatib SM, Greiner MA, Peterson ED, Hernandez AF, Schulman KA, Curtis LH. Patient and implanting physician factors associated with mortality and complications after implantable cardioverter defibrillator implantation, 2002-2005. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:240-9.

28. Duray G, Richter S, Manegold J, Israel CW, Gronefeld G, Hohnloser SH. Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;14:169-73.

29. Grimm W, Stula A, Sharkova J, Alter P, Maisch B. Outcomes of elderly recipients of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S134-8.

30. Noseworthy PA, Lashevsky I, Dorian P, Greene M, Cvitkovic S, Newman D. Feasibility of implantable cardioverter defibrillator use in elderly patients: a case series of octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:373-8.

31. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among Medi-

care beneficiaries receiving implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2493-7.

32. Fauchier L, Marijon E, Defaye P, et al. Effect of age on survival and causes of death after primary prevention implantable cardioverter defibrillator implantation. *Am J Cardiol* 2015;115:1415-22.

33. Yung D, Birnie D, Dorian P, et al. Survival after implantable cardioverter defibrillator implantation in the elderly. *Circulation* 2013;127:2383-92.

34. Krahn AD, Lee DS, Birnie D, et al.; Ontario ICD Database Investigators. Predictors of short-term complications after implantable cardioverter-defibrillator replacement: results from the Ontario ICD Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:136-42.

35. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010;122:1553-61.

36. Poli S, Boriani G, Zecchin M, et al. Favorable trend of implantable cardioverter defibrillator service life in a large single nation population: insights from 10 year analysis of the Italian Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012759.

37. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al.; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.

38. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter defibrillators on anti-tachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903-11.

39. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.

40. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE Expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm* 2016;13:e50-86.

41. Boriani G, Berti E, Belotti LM, et al.; RERA (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) Investigators. Cardiac device therapy in patients with left ventricular dysfunction and heart failure: "real-world" data on long-term outcomes (mortality, hospitalizations, days alive and out of hospital). *Eur J Heart Fail* 2016;18:693-702.

42. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744-58.

43. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al.; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 2016;18:402-10.

44. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772-80.

Sottoanalisi del DANISH, che evidenzia chiaramente come nei soggetti di età >70 anni la mortalità per comorbidità sia praticamente raddoppiata, rispetto alle classi di età più giovani.

45. Ruwald AC, Vinther M, Gislason GH, et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers. *Eur J Heart Fail* 2017;19:377-86.

46. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al.; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288-96.

47. Green AR, Leff B, Yongfei W, et al. Geriatric conditions in patients undergoing defibrillator implantation for prevention of sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:23-30.

Studio di registro che mostra la prevalenza della "frailty syndrome" e delle comorbidità nei soggetti più anziani ed il loro ruolo prominente nel favorire un outcome sfavorevole.

48. Levy WC, Li Y, Reed SD, et al.; HF-ACTION Investigators. Does the implantable cardioverter-defibrillator benefit vary with the estimated proportional risk of sudden death in heart failure patients? *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:291-8.

49. Kramer DB, Tsai T, Natarajan P, et al. Frailty, physical activity, and mobility in patients with cardiac implantable electrical devices. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004659.

50. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.

Interessante analisi retrospettiva sull'andamento della morte improvvisa negli studi randomizzati controllati degli ultimi 20 anni in pazienti con insufficienza cardiaca ed indicazione ad impianto di defibrillatore. Questa analisi stimola considerazioni sul fatto che la progressiva maggior diffusione dei defibrillatori e di una terapia medica mirata abbia selezionato, nel tempo, una popolazione degli studi randomizzati controllati progressivamente a minor rischio.

51. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older pa-

tients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

52. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.

53. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.

54. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

55. 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.

56. de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* 2018;15:395-402.

57. Ehrlich JR. Do we still need ICDs if we have ARNI? *Heart Rhythm* 2018;15:403-4.

58. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwall AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:250-8.

59. O'Day K, Levy WC, Johnson M, Jacobson AF. Cost-effectiveness analysis of iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging for screening heart failure patients eligible for an implantable cardioverter defibrillator in the USA. *Appl Health Econ Health Policy* 2016;14:361-73.

60. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.

61. Guralnik JM, Simonsick L, Ferrucci RJ, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.

62. Vetta F, Vetta G, Bracchitta S, Mignano M, Mattatelli A. Cardiac resynchronization therapy in the elderly. How far is it safe and beneficial? *Monaldi Arch Chest Dis* 2019;89:41-3.

63. Xige W, Changli Z, Yuewei L, Huimin L, Qinqin C, Feng L. Prognostic value of frailty for older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int* 2018;2018:8739058.

64. Martín-Sánchez FJ, Christ M, Miró O, et al. Practical approach on frail older patients attended for heart failure. *Int J Cardiol* 2016;222:62-71.

65. **Pilotto A, Addante F, Franceschi M, et al. Multidimensional prognostic index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Failure* 2010;3:14-20**
Interessante articolo sul ruolo della valutazione multidimensionale nel predire il rischio di morte nel paziente anziano con insufficienza cardiaca.

66. Rodriguez-Pascual C, Paredes-Galan E, Vilches-Moraga A, Ferrero-Martinez AI, Torrente-Carballido M, Rodriguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and 2-year mortality in elderly patients hospitalized for heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:251-8.

67. Tibullo L, Esquinas AM, Vargas M, et al. Who gets to decide for the older patient with a limited decision-making capacity: a review of surrogacy laws in the European Union. *Eur Geriatr Med* 2018;9:759-69.