



IL RUOLO CHIAVE DELLA CARDIOLOGIA DEL TERRITORIO
NELLA GESTIONE FARMACOLOGICA INNOVATIVA
DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Roma, 22-23 Novembre 2019



La morte improvvisa nello scompenso cardiaco

Prof. F. Belloci

"Centro Prevenzione Morte Improvvisa nel giovane"
Università Cattolica S.Cuore Policlinico Gemelli Roma



Il defibrillatore nello scompenso cardiaco può essere pericoloso

11° CONGRESSO NAZIONALE AIAC
Bologna 13 Marzo 2014

Prof. F. Belloci

Università Cattolica del S. Cuore Roma



Indicazioni all' impianto di un defibrillatore impiantabile in prevenzione primaria: analisi critica

XXVIII Congresso Nazionale ANCE
Giardini Naxos 4-7 Ottobre 2018

Prof. F. Belloci

*"Centro Prevenzione Morte Improvvisa nel giovane"
Università Cattolica S.Cuore Policlinico Gemelli Roma*

Morte improvvisa aritmica: cause principali

- Cardiomiopatia dilatativa non ischemica (NICMP)
- Cardiomiopatia dilatativa ischemica (ICMP)
- Cardiomiopatia ipertrofica (HCMP)
prevalenza 1:500 !

RCT alla base delle attuali Linee-Guida per l'impianto di ICD in prevenzione primaria

- Moss et al "Prophylactic implantation of a defibrillator in pts with MI and reduced EF" NEJM 2002; 346:827 MADIT II
- Kadish A et al " Prophylactic ICD in pts with NICMP" NEJM 2006; 350:2151 DEFINITE
- Bardy et al "Amiodarone or ICD for CHF" NEJM 2005; 352:225
- (Desai L et al "ICD for the prevention of mortality in pts with NICMP: a meta-analysis of RCTs" JAMA 2004; 292:2874)

Trial di ICD in prevenzione primaria ed elaborazione di LG

- LG basate su tre soli trial: MADIT II, SCD-HeFT e Definite
- Considerati solo due parametri: 1) FE, come indicatore di alterazioni strutturali riflettenti il grado di disfunzione Vs 2) Classe NYHA come misura della severità dei sintomi e quindi dello stato funzionale
- Eta' media: 60-65 aa
- Donne: 16-23%

Risultati RCT di ICD in prevenzione primaria

- MADIT II: RRR a 2 aa del 31% e ARR del 5,6% (14.2% vs 19.8%)
Incidenza di shock appropriati: 23%
Guadagno medio di sopravvivenza: 2 mesi
- SCD-HeFT: RRR a 5 aa del 23% e ARR del 7% (22% vs 29%)
Riduzione non significativa in NYHA III e in p.> 65 aa. Il 30% dei p., dopo 1 aa da arruolamento, aveva FE > 35%.
Incidenza di scariche appropriate: 31%
Quindi, almeno nei primi aa, il 70-80% dei p. non utilizza ICD (ma è esposto a rischi!)

FE come principale stratificatore di rischio di MI

- FE come unico parametro di stratificazione è assolutamente insufficiente per vari motivi
- Associazione non dicotomica di FE con MG
- Bassa specificità e sensibilità per SCD
- Nei $\frac{3}{4}$ di SCD extra-H si rileva FE > 35%!!
- Se FE < 30% unico fattore di rischio (30% di tutti i pazienti arruolati), MG a 2 anni del 5% e quindi nessun vantaggio da ICD (*MUSTT*)
- FE variabile nel tempo: quale considerare?
- FE fattore di rischio di MG solo se associata ad altri parametri noti o da definire
- FE come complemento e non sostituzione di valutazione clinica (*trattare il paziente e non la FE!*)

Analisi critica dei trial alla base delle linee-guida (1)

- Pazienti non stratificati per vari range di FE
- Non considerati altri predittori di rischio e/o le principali comorbidità (necessario un numero eccessivo di pazienti con marcato aumento di costi)
- Scelta soluzione più semplice ed economica in grado di dimostrare efficacia di ICD, ma a scapito di accettabile specificità
- Criteri troppo ampi di inclusione: inseriti pz a basso rischio di SCD e ad alto rischio di morte non improvvisa (entrambi NON beneficiano di ICD)
- Quindi insoddisfacente stratificazione di rischio e mancanza di risposte definitive sui reali benefici nel **singolo** paziente e non nella media di una popolazione estremamente eterogenea (MG tra 3 e 80% anno)
- Presupposto errato che benefici di ICD si applichino **ugualmente** a tutti i pazienti elegibili

Analisi critica dei trial alla base delle linee-guida (2)

- ICD sembra offrire semplice soluzione ad un problema complesso
- Poiché ICD riduce solo SCD aritmica, occorre sempre valutare rischio aritmico basale rispetto a rischio non aritmico e comorbidità.
- Essendo i dati correnti non sufficienti per generalizzare raccomandazioni di LG in tutti i tipi di p., è tuttora irrisolto il problema di una ottimale stratificazione del rischio.

Prospettive nella stratificazione del rischio di SCD ai fini dell'impianto di ICD (1)

- Nelle attuali LG i due principali criteri di impianto sono purtroppo scarsamente sensibili e specifici, il che ha portato nonostante le evidenze attuali non supportino in molti casi le indicazioni all'impianto, ad estendere le indicazioni all'impianto di un device costoso, complesso e non privo di effetti collaterali anche gravi, ad un elevato numero di p. (a rischio aritmico troppo basso o a rischio non aritmico troppo alto), una minoranza solo dei quali si gioverà dell'ICD, comunque con una riduzione del rischio assoluto e del guadagno medio di sopravvivenza eccessivamente bassi

Prospettive nella stratificazione del rischio di SCD ai fini dell'impianto di ICD (2)

- È opinione comune come, ancora nel 2014, sia indispensabile modificare e ottimizzare le indicazioni all'ICD, in maniera da limitarne l'uso ai p. che realmente se ne gioveranno e di evitarlo ai p. che non se ne gioveranno e che sarebbero inutilmente esposti agli effetti collaterali

Dinamicità del profilo di rischio

- La natura statica dei disegni dei trial non considera la dinamicità patofisiologica di CAD e CMPD, ignorando possibili modificazioni temporali riguardanti presenza e stabilità dei fattori di rischio
- Rimodellamento post MI, proprietà elettro-anatomiche di cicatrici, progressione di malattia, variazioni emodinamiche e di substrato EPS.... sono processi attivi il cui potere predittivo per eventi avversi può cambiare nel tempo.
- Errato ritenere che singola misurazione di un fattore di rischio in un momento ben definito sia un predittore di rischio duraturo e stabile!

Stratificazione del rischio di MG e SCD in p. con bassa FE (1)

- RCT dimostrano che ICD in p. con FE <35% riduce MG
- Tale beneficio non è uniforme dati i criteri di inclusione molto ampi e quindi la eterogenità dei p. arruolati, sintomatici e asintomatici per HF e con ampia varietà di comorbidità (pur con l'esclusione di p. più gravi e ridotta rappresentanza di donne e anziani)
- Solo una minoranza di p. impiantati riceve terapia dall'ICD: un largo studio prospettico osservazionale (194 mila p. inclusi) evidenzia a 5 aa 23% di scariche appropriate e 17% di inappropriate.

Stratificazione del rischio di MG e SCD in p. con bassa FE (2)

- Assoluta necessità di migliorare i criteri di selezione per identificare i p. ad alto rischio di SCD tachiaritmica, ma in cui il concomitante rischio di NSCD o di mortalità di altre cause è basso ed i p. a rischio di MG molto basso e soprattutto molto alto che non beneficeranno di ICD (ma saranno esposti alle complicanze)

Stratificazione del rischio di MI in prevenzione primaria

- Riconosciuto che le attuali tecniche non riescono a stratificare efficacemente (magari discreto VPN, ma scarso VPP): non identificabili i pazienti che beneficeranno di ICD cui limitare l'impianto, evitando alla maggioranza di pazienti una terapia costosa, complessa e non priva di effetti collaterali
- Unanimemente riconosciuta la assoluta necessità di una stratificazione ottimale del rischio di MI
- Si è cercato di ovviare sia elaborando numerose analisi retrospettive e per sottogruppi, desunte dai RCT, sia elaborando, con studi osservazionali in p. con HF, modelli predittivi di MG.

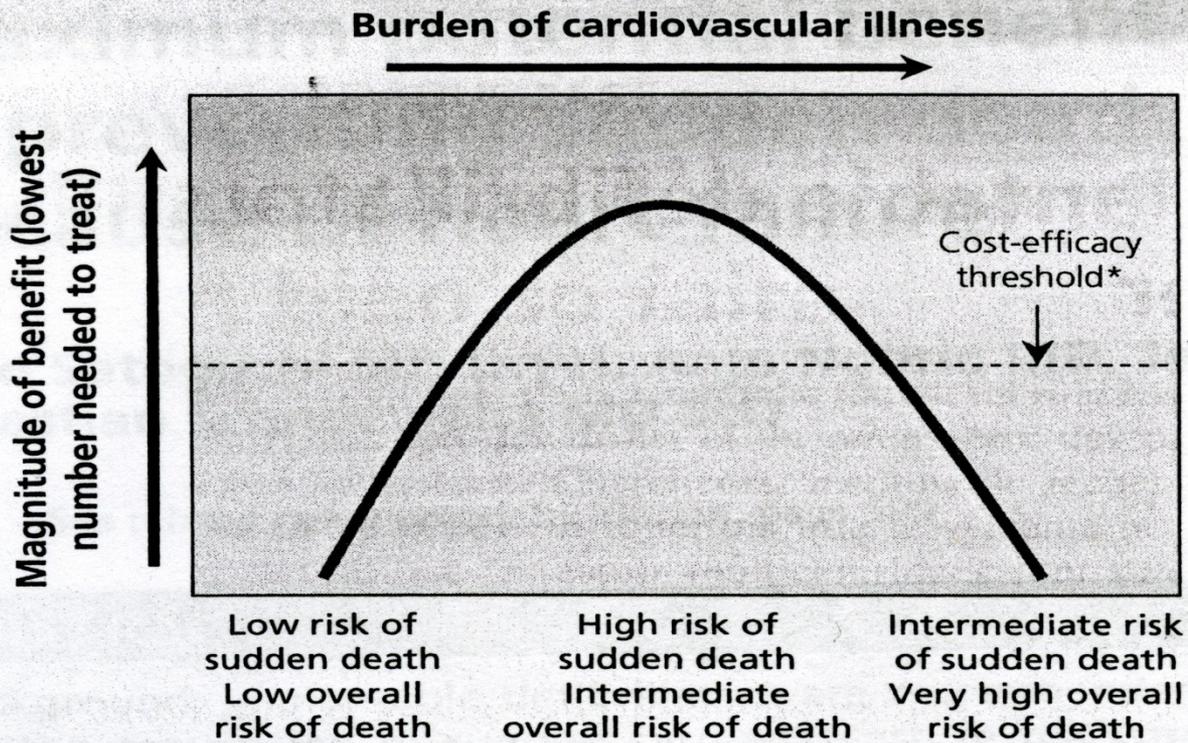


Figure 1: U-shaped relation between number needed to treat with an implantable defibrillator and overall burden of cardiovascular disease. *The cost-efficacy threshold can be arbitrarily set to any value, depending on resources and consensus.

Inefficacia degli attuali stratificatori di rischio

- L'inattendibilità degli stratificatori convenzionali del rischio aritmico riflette la nostra attuale limitata comprensione dei meccanismi di AVM e quindi di MI, che è un processo multifattoriale, evolutivo, tempo dipendente, coinvolgente un mutevole complesso di fattori inter-reagenti
- Verosimilmente il rischio va valutato in maniera molto più ampia di quanto finora fatto, seguendo indirizzi alternativi, per identificare nella sua globalità il "paziente vulnerabile"

Il Puzzle della stratificazione di SCD

- Predizione di SCD come un puzzle: nessun pezzo (test) può rappresentare l'intero quadro
- Più pezzi mettiamo insieme, più ci avviciniamo alla comprensione del quadro globale
- Quindi approccio poliparametrico, ma il quadro di insieme ancora ci sfugge.

Editorial

Mortality Models for Heart Failure: Should they be De Novo or Recalibrated?

JUAREZ R. BRAGA, MD,¹ AND DOUGLAS S. LEE, MD, PhD^{1,2,3,4}

Toronto, Canada

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

EDITORIAL

Who Will Benefit From an Implantable Cardioverter Defibrillator?

The Science of Uncertainty and an Opportunity for Discovery

Score di rischio di SCD in HF (1)

- Tutti i convenzionali EdR, isolati o in associazione, hanno basso VPP per SCD, compresa FE, che rappresenta la condizione di una cardiomiopatia ventricolare, ma non necessariamente una tendenza verso un' aritmia maligna
- Bassa % di impianti attuale, in relazione a GL, forse perché viene percepito (da pz e medici) un basso B/C con “ridondanza” di questa strategia e conseguente maggioranza di pz. impiantati che non beneficeranno mai dell' ICD
- Improbabile un RCT multicentrico per testare una stratificazione del rischio multiparametrica essendo al momento una indicazione di classe I in praticamente tutti i pz con HF e EF<35%
-
-

- Principale uso di modelli prognostici è guidare decisioni cliniche ottimali a seconda del rischio individuato
- Sviluppatisi oltre 100 modelli prognostici che rendono difficile la scelta
- Potenziali conseguenze pericolose se il modello di rischio funziona male nelle popolazioni attuali e predice rischi teorici diversi da quelli osservati in realtà
- Ancora utopico un singolo modello prognostico opportunamente validato (piuttosto che un numero di modelli in competizione non ben validati)

Score di rischio di SCD in HF (2)

- La ottimizzazione dei modelli predittivi di SCD in HF è un' esigenza tuttora non risolta della moderna Cardiologia
- Nuove analisi basate su IA potrebbero superare le limitazioni della miriade di score di rischio proposti, potendo identificare variabili predittive più scientifiche, valide e utilizzabili

Chi e quando impiantare con un ICD. Dilemma per il medico pratico nel 2014 -(1)

- Medicina razionale praticabile solo quando noi come società potremo definire il livello di accuratezza predittiva accettabile e il livello di rischio tollerabile e quindi saremo legalmente protetti nel prendere queste decisioni in maniera condivisa.
- *Altrimenti continuerà la medicina "everything for all"! Approccio insostenibile!*
- Se non saremo noi a decidere, lo farà qualcun altro

Chi e quando impiantare con un ICD. Dilemma per il medico pratico nel 2014 (2)

- Attualmente acceso e approfondito dibattito sull'interpretazione di evidenze scientifiche ambigue e limitate preferibile a regole prescrittive che interrompono il processo scientifico e precludono opzioni alternative
- Se i medici abbracciano totalmente l'opzione di ICD a tutti i pazienti con bassa FE e HF, impossibile effettuare nuovi trial che neghino ICD a pazienti "teoricamente" elegibili
- Allora i futuri trial non potranno che espandere e non rifinire e personalizzare le indicazioni! (MADIT CRT, REVERSE)

**MITTAL “Selecting patients for
an ICD: can the genie be put
into the bottle?”**

JACC, 2008, 5:297

Linee-guida e preferenze del paziente

- Linee-guida non tengono sufficientemente conto delle preferenze del paziente che devono guidare le decisioni cliniche specie per interventi rischiosi in PP.
- Adattare il trattamento ai vari contesti clinici è diverso che adattarlo alle preferenze del paziente
- EBM ha storicamente riconosciuto un ruolo molto limitato alle preferenze del paziente (medicina medico-centrica!)
- Preferenze del paziente da incorporare nell'albero decisionale con lo stesso peso di altre evidenze scientifiche

"The next step in Guide-lines development: incorporating patient preferences" JAMA, 300, 436: 2008

"Shared decision making: the pinnacle of patient centered care" NEJM 2012,9,780

Esiste una valutazione comune della soglia del rischio di SCD?

- Corretto indicare l'impianto di ICD in p. ad alto rischio di SCD
- Questo implica l'esistenza di una soglia accettabile di rischio sotto cui ICD non e' indicato
- Quale è? Chi e come lo stabilisce? E' un problema clinico, statistico, etico, legale o finanziario?
- Cosa sappiamo della percezione del rischio da parte del paziente (e del medico!) e della sua influenza su accettazione e/o rifiuto di ICD?

Errata percezione di efficacia di ICD da parte dei pazienti

- Marcata sovrastima di impatto di ICD su sopravvivenza a 5 anni in prevenzione primaria: errata convinzione che ICD salvi il 50% dei pazienti (e non il 7% come in realtà)
- Informando, correttamente, che a 5 anni sopravvive il 71% di pazienti con ICD e il 64% di pazienti senza ICD, verosimilmente le decisioni del paziente possono cambiare
- Corretta informazione di effetti collaterali!

Stewart et al: "Patient misperceptions about the survival benefit of ICD for primary prevention of death in HF"

Circulation 2006, 114, 732

Valutare ARR piuttosto che RRR

- In letteratura: solo RRR!
- Più chiare e appropriate valutazioni di ARR eNNT (spiegare ai p. R/B e C/W)
- Quale ARR giudicata clinicamente o eticamente significativa (per il p., il medico, il SSN)?
- MADIT-II: ARR 6% a 2 aa, 13% a 8 aa
- SCD-Heft a 5 aa: RRR 23%, ARR 7%. A 9 aa: ARR 9%
Soglia annua di rischio accettata di SCD: 3% (ma è significativa?)
- Tale soglia, per i medici, varia, specie in rapporto a età, dal 9% al 21% a 3 anni!

Europace 2013, 15, 813

Efficacia di ICD in prevenzione primaria nei soggetti anziani

- Anziani sottorappresentati nei RCT
- Nello SCD-HeFT non beneficio nei pz > 78aa
- Nel DANISH non benefici nei pz > 68aa
- Meta-analisi: risultati discordanti
- In tutti i lavori notata una riduzione di efficacia di ICD nei pz con l'avanzare dell'età
- Aumento di mortalità non aritmica e non cardiovascolare con l'aumentare dell'età e delle comorbidità
- In corso "The Multicenter Veterans Affairs Cooperative Studies Program. Program Study 592: Efficacy and Safety of ICD in the elderly" che randomizza pz >70 aa con ICMP e NICMP ad ICD vs OMT (Adabags "Age and Outcomes of primary prevention ICD in pts with Systolic HF" Circulation 2018; 137:2188)

ICD in prevenzione primaria nelle donne: efficacia differente che negli uomini?

- RCT, essendo le donne sottorappresentate, non avevano potenza sufficiente per valutare la efficacia di ICD in PP
- Nello SCD-HeFT le donne trattate con placebo avevano mortalità inferiore a quella delle donne trattate con ICD
- Numerose meta-analisi con risultati dubbi. E' noto che SCD è nettamente meno frequente nelle donne. La maggior parte delle donne impiantate in PP ha NICMP e presenta scariche appropriate più raramente che negli uomini (ma pari scariche inappropriate e più frequenti complicanze!). Nei RCT beneficio di ICD si riduce con aumentare di % di donne (al contrario di CRT!)
- Errata l' idea di impiantare ICD in PP prescindendo dal sesso
- Indispensabili futuri RCT per chiarire e valutare eventuali modificazioni nelle GL!

*Ehdaie A " Sex differennces in cardiac arrhythmias. Clinical and research implications"
Circulation Arrhyth Electroph 2018 10,1161/circep.117.005080*

Sticherling "Sex differences outcome of primary prevention ICD therapy: combined registry data from european country" Europace 2018; 20:963

Study name	Comparison	Statistics for each study				
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	P-Value
SCD-HeFT	Female gender	0.900	0.568	1.426	-0.449	0.653
MADIT-II	Female gender	0.570	0.281	1.155	-1.560	0.119
DEFINITE	Female gender	1.140	0.502	2.590	0.313	0.754
COMPANION	Female gender	0.590	0.310	1.121	-1.610	0.107
DANISH	Female gender	1.030	0.569	1.866	0.098	0.922
MUSTT	Female gender	1.640	0.921	2.922	1.679	0.093
		0.926	0.676	1.269	-0.479	0.632

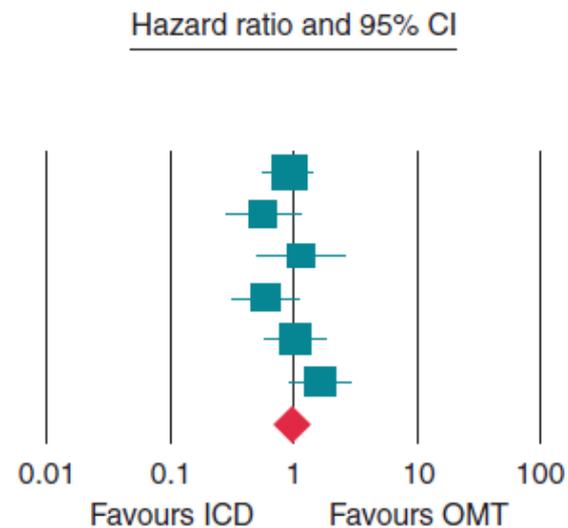


Figure 1 Forest plots comparing ICD vs. optimal medical therapy (OMT) alone according to sex (end point: all-cause mortality).

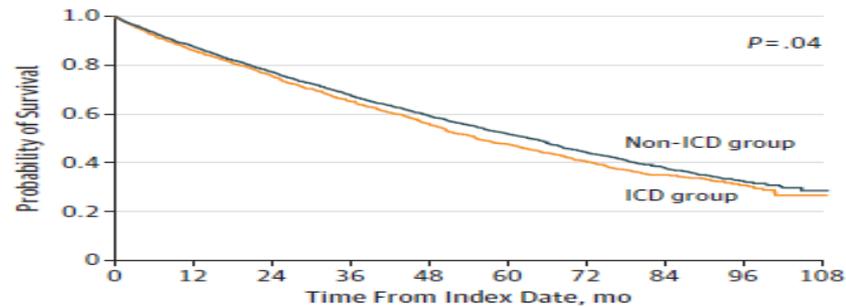
Bansal Natal " Long-Term outcomes associated with ICD in adults with CKD"

JAMA Int. Med 2018; 178:390

- 30-40% di pz con HF ha CKD (fattore di rischio per SCD, ma anche per mortalità globale)
- Meta-analisi di 3 RCT di ICD in pazienti non evidenzia alcun beneficio, riguardo a mortalità globale, in pz con CKD (eGFR<60 ml/min per 1,73mq)
- In questo studio retrospettivo su 6000 pz con CKD paragonati pz con ICD (1556) e un gruppo di controllo (4321 pz) con caratteristiche simili, ma senza ICD, a 3 aa nessuna differenza di mortalità (14,9 vs 13,6%) ma aumentato rischio di riH, specie per HF, nei pz impiantati con ICD
- In attesa di RCT per chiarire R/B, cercare di individualizzare la decisione ("precision medicine") considerando comorbidità, aspettativa di vita, preferenze del pz...

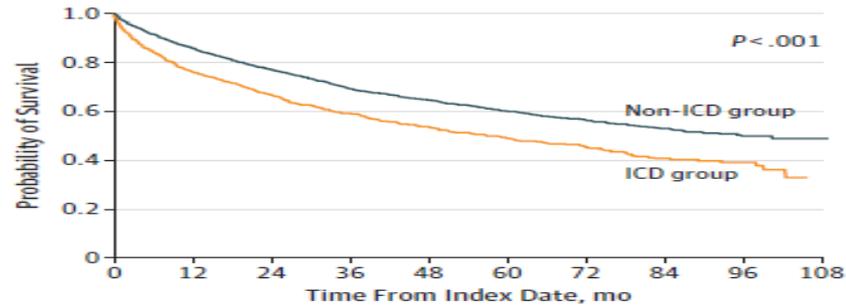
Figure 2. Probability of Survival Among Adults With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Heart Failure and Chronic Kidney Disease

A All survival



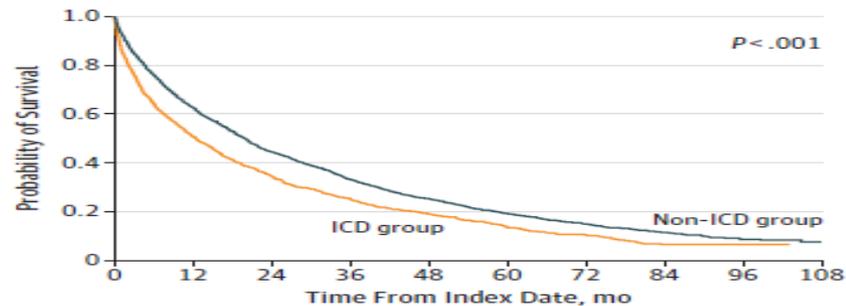
No. at risk	0	3395	2547	1955	1443	1027	695	391	145	3
Non-ICD group	0	1193	907	684	496	346	233	135	54	1

B Survival free of hospitalization for heart failure



No. at risk	0	3062	2171	1581	1152	811	549	294	108	3
Non-ICD group	0	978	705	515	373	253	170	96	36	0

C Survival free of hospitalization for any cause



No. at risk	0	2347	1394	893	551	331	199	95	33	1
Non-ICD group	0	696	409	265	168	99	58	23	8	0

Data are stratified by implantable cardioverter defibrillator (ICD) placement status. Index date indicates date when ICD placement occurred (ICD group) or date when ICD placement occurred for the matched counterparts (non-ICD group).

Sharma et al “ICD in HF patients with reduced HF and diabetes” Europ J Heart Failure 2018, 10,1002/ejhf.1192

- DM fattore di rischio indipendente di SCD, ma anche di mortalità non aritmica
- Analizzando i dati di RCT di ICD in prevenzione primaria (MADIT I, MADIT II, SCD-HeFT e DEFINITE), la mortalità globale nei pz con DM non veniva significativamente ridotta (si riduceva SCD, ma aumentava la mortalità non aritmica)
- Necessari RCT per valutare efficacia di ICD in prevenzione primaria in pz con DM

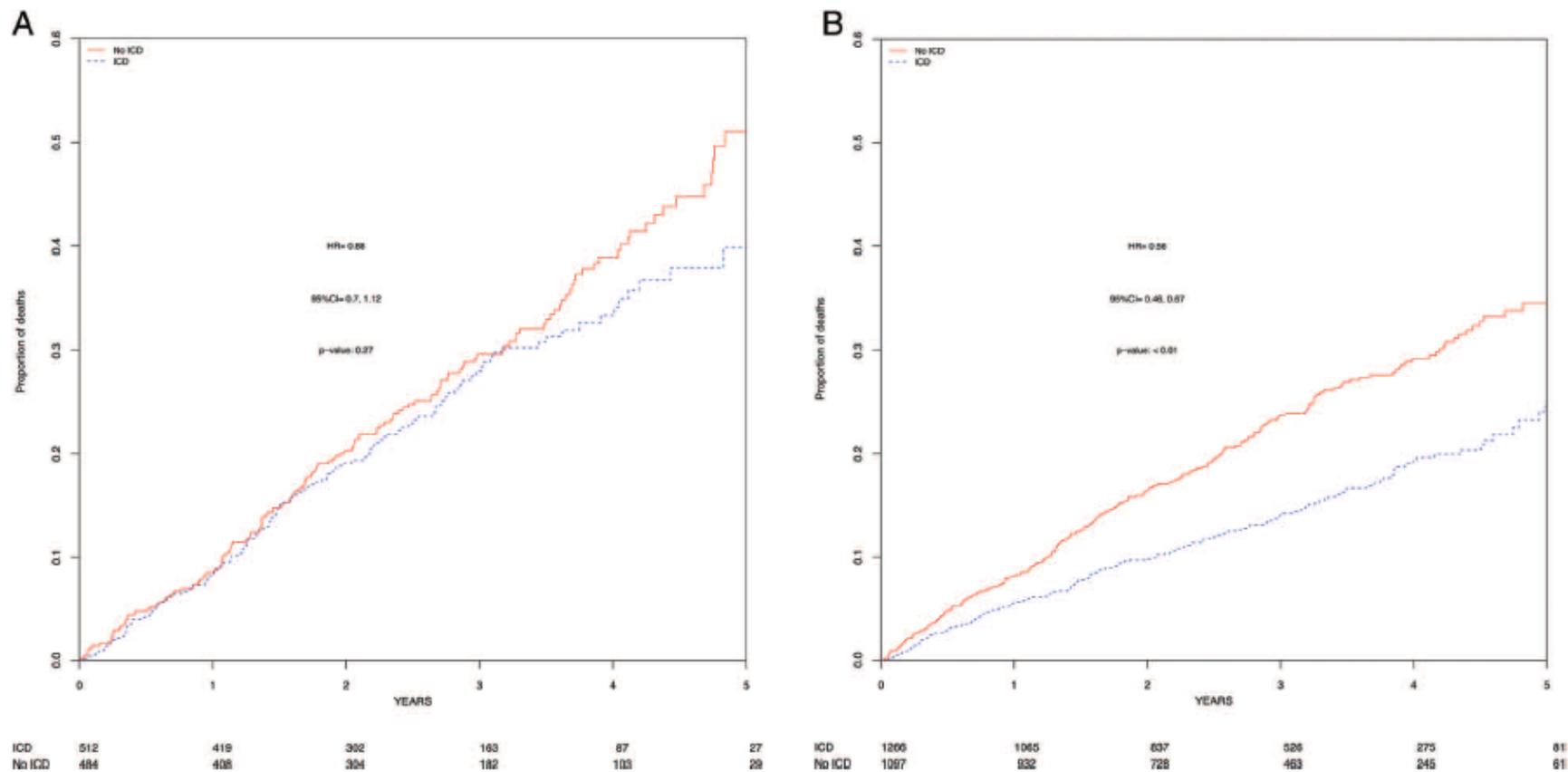


Figure 2 Association between implantable cardioverter-defibrillator (ICD) randomization and all-cause death among patients with diabetes (A) and without diabetes (B). Numbers reflect patients at risk. CI, confidence interval; HR, adjusted hazard ratio.

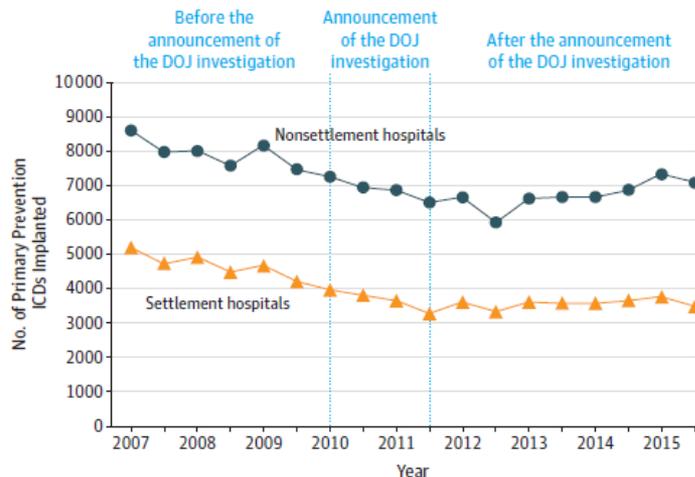
Heidenreich P "US Department of Justice Investigation of ICD and quality improvement in health care:61 " JAMA, 2018 ; 320 (1)

DESAI N " Association of DOJ investigation of ICD and devices not meeting the Medicare National Coverage Determination" 2007-2015 JAMA 2018; 320 (1):63

- Nel 2010 DOJ cominciò ad investigare centinaia di Ospedali (utilizzando i registri di Medicare, obbligatori per ricevere i rimborsi per ICD in prevenzione primari)
- Il semplice annuncio (non personale) determinò una riduzione del 33% degli impianti di ICD in prevenzione primaria (non in quella secondaria) soprattutto negli Ospedali sotto osservazione, ma anche in quelli non attenzionati
- L' inchiesta di DOJ altamente efficace nell' ottenere cambiamento sostanziale, evitando molte procedure verosimilmente inappropriate!! (ma nonostante la riduzione degli impianti, negli ospedali meno performanti persisteva un 14% di impianti inappropriati)

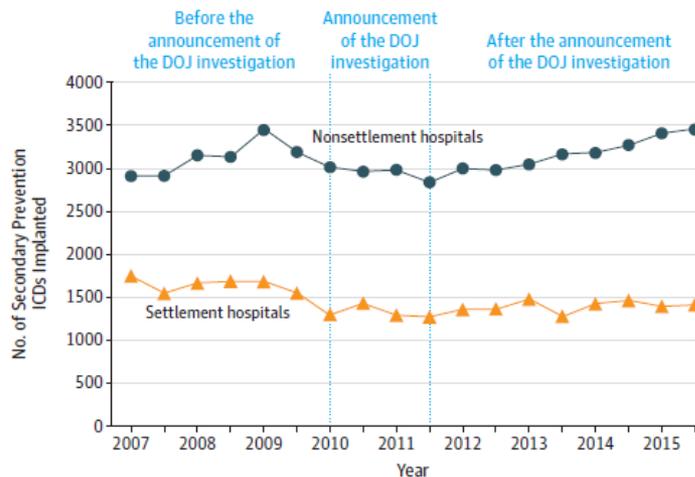
Figure 3. Volume of Primary and Secondary Prevention ICDs in Medicare Beneficiaries by Hospital DOJ Settlement Status at the Hospital Level

A Initial primary prevention ICDs



Annual procedure volume, median (IQR)	
Settlement hospitals	43 (26-71) 42 (28-67) 39 (27-60) 37 (26-52) 32 (23-47) 31 (23-47) 32 (22-50) 32 (22-48) 33 (20-54)
Nonsettlement hospitals	44 (27-71) 40 (25-63) 40 (25-64) 38 (24-57) 34 (22-56) 33 (22-50) 35 (23-53) 36 (24-54) 38 (26-57)

B Initial secondary prevention ICDs



Annual procedure volume, median (IQR)	
Settlement hospitals	18 (10-27) 18 (10-27) 17 (9-30) 15 (8-23) 14 (8-23) 14 (9-22) 14 (10-22) 14 (9-23) 14 (9-22)
Nonsettlement hospitals	17 (9-30) 18 (9-32) 20 (11-30) 17 (9-27) 18 (10-27) 17 (11-26) 17 (11-28) 19 (11-30) 19 (12-30)

DOJ indicates US Department of Justice; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; IQR, interquartile range. Volume of initial primary and secondary prevention ICDs at the hospital level in Medicare beneficiaries from January 1, 2007, through December 31, 2015, in 6-mo intervals at 180 hospitals that settled with the DOJ (settlement hospitals) and 325 hospitals that did not settle (nonsettlement hospitals). The model was designed to evaluate the 3 periods: before the DOJ investigation announcement (January 2007-December 2009); the DOJ investigation announcement (January 2010-June 2011); and after the DOJ investigation announcement (July 2011-December 2015). Hospitals were notified of the DOJ investigation as early as January 2010 with public announcement of the investigation by the Heart Rhythm Society in January 2011. The announcement period, January 2010 through June 2011, comprises the period when the investigation would have first impacted ICD utilization and patient selection. A, There was a -32.8% (95% CI, -35.7% to -29.9%) relative change and -1703 (95% CI, -1886 to -1520) absolute change in the volume of initial primary prevention ICDs at settlement hospitals compared with a -17.4% (95% CI, -20.0% to -14.8%) relative change and -1495 (95% CI, -1741 to -1249) absolute change in volume at nonsettlement hospitals. B, There was a -19.1% (95% CI, -24.8% to -13.4%) relative change and -344 (95% CI, -444 to -244) absolute change in the volume of initial secondary prevention ICDs at settlement hospitals compared with a 19.1% (95% CI, 13.2% to 25.0%) relative change and 555 (95% CI, 399 to 711) absolute change in volume at nonsettlement hospitals.

Stratificazione del rischio di SCD in HCMP (1)

- Cardiopatia frequente (prevalenza 1:500!) con rischio di SCD di 0,5-1% anno
- Difficile identificare pz ad alto e basso rischio
- Nel 2003 ACC e ESC e nel 2011 ACC e AHA utilizzarono per GL 5 fattori di rischio convenzionali:
 - 1 Storia familiare di SCD
 - 2 Spessore max di parete VS > 30mm
 - 3 Sincope inspiegata
 - 4 TVNS
 - 5 Anomala risposta di PA allo sforzo
- Giudicato insoddisfacente tale modello, nel 2014, proposto un nuovo modello (HCM-Risk-SCD), utilizzando i primi 4 fattori tradizionali e aggiungendo altri 3 fattori (modello più quantitativo e meno dicotomizzato)
 - 5 Età
 - 6 Diametro LA
 - 7 gradiente LVOF

Stratificazione del rischio di SCD in HCMP (2)

- Usando complesso modello di regressione multivariata, identificati 3 gruppi riguardo a SCD a 5aa
- I: rischio basso: SCD <4%: 1,4% (0,3% anno)
- II: rischio intermedio fra 4% e 6%: SCD simile a I
- III rischio alto >6% :8-9% (1,9% anno)
- (ma chi fissa quale è il livello di rischio accettabile?)
- Sebbene ARR basso, il 51% di SCD si ha nei gruppi I e II a rischio medio-basso. Algoritmo imperfetto, che non riesce ad identificare i pz a rischio di SCD, ma che non presentano i fattori di rischio tradizionali. Abbassare ancora la soglia di impianto aumenterebbe di molto il numero di pz impiantati che non scaricherà mai (e che già sono in maggioranza nei pz del gruppo III)

6.4. Hypertrophic Cardiomyopathy

Recommendations for HCM		
References that support the recommendations are summarized in Online Data Supplement 31.		
COR	LOE	Recommendations
I	B-NR	1. In patients with HCM, SCD risk stratification should be performed at the time of initial evaluation and periodically thereafter (1-8).
I	B-NR	2. In patients with HCM who have survived an SCA due to VT or VF, or have spontaneous sustained VT causing syncope or hemodynamic compromise, an ICD is recommended if meaningful survival greater than 1 year is expected (1, 6, 9, 10).
I	B-NR	3. In first-degree relatives of patients with HCM, an ECG and echocardiogram should be performed (11-17).
I	B-NR	4. In first-degree relatives of patients with HCM due to a known causative mutation, genetic counseling and mutation-specific genetic testing are recommended (13-15, 18, 19).
IIa	B-NR	5. In patients with clinically suspected or diagnosed HCM, genetic counseling and genetic testing are reasonable (13-15, 18-22).
IIa	B-NR	6. In patients with HCM and 1 or more of the following risk factors, an ICD is reasonable if meaningful survival of greater than 1 year is expected: a. Maximum LV wall thickness ≥ 30 mm (LOE: B-NR) (2, 3, 23, 24). b. SCD in 1 or more first-degree relatives presumably caused by HCM (LOE: C-LD) (25, 26). c. 1 or more episodes of unexplained syncope within the preceding 6 months (LOE: C-LD) (8, 26).
	C-LD	
	C-LD	
IIa	B-NR	7. In patients with HCM who have spontaneous NSVT (LOE: C-LD) (2, 26, 27) or an abnormal blood pressure response with exercise (LOE: B-NR) (5, 28, 29), who also have additional SCD risk modifiers or high risk features, an ICD is reasonable if meaningful survival greater than 1 year is expected.
	C-LD	
IIb	B-NR	8. In patients with HCM who have NSVT (LOE: B-NR) (2, 26, 27) or an abnormal blood pressure response with exercise (LOE: B-NR) (5, 28, 29) but do not have any other SCD risk modifiers, an ICD may be considered, but its benefit is uncertain.
	B-NR	
IIb	C-LD	9. In patients with HCM and a history of sustained VT or VF, amiodarone may be considered when an ICD is not feasible or not preferred by the patient (30, 31).
III: No Benefit	B-NR	10. In patients with HCM, an invasive electrophysiological study with programmed ventricular stimulation should not be performed for risk stratification (32, 33).
III: No Benefit	B-NR	11. In patients with an identified HCM genotype in the absence of SCD risk factors, an ICD should not be implanted (7, 34, 35).

Table 8. Major Clinical Features Associated With Increased Risk of SCD in Patients With HCM

Established risk factors*

- Survival from a cardiac arrest due to VT or VF (1, 5, 6)
- Spontaneous sustained VT causing syncope or hemodynamic compromise (1, 5, 6)
- Family history of SCD associated with HCM (25, 26)
- LV wall thickness ≥ 30 mm (2, 3, 23, 24)
- Unexplained syncope within 6 mo (8, 26)
- NSVT ≥ 3 beats (2, 26, 27)
- Abnormal blood pressure response during exercise† (5, 28, 29)

Potential risk modifiers‡

- <30 y (5, 26)
- Delayed hyperenhancement on cardiac MRI (37-39, 54)
- LVOT obstruction (2, 4)
- Syncope >5 y ago (8, 26)

High-risk subsets§

- LV aneurysm (40, 55, 56)
- LVEF $<50\%$ (52)

*There is general agreement in the literature that these factors independently convey an increased risk for SCD in patients with HCM.

†Decrease in blood pressure of 20 mm Hg or failure to increase systolic blood pressure >20 mm Hg during exertion.

‡There is a lack of agreement in the literature that these modifiers independently convey an increased risk of SCD in patients with HCM; however, a risk modifier when combined with a risk factor often identifies a patient with HCM at increased risk for SCD beyond the risk conveyed by the risk factor alone.

§A small subset of patients with an LVEF $<50\%$ (end-stage disease) or an LV aneurysm warrant consideration for ICD implantation (52).

HCM indicates hypertrophic cardiomyopathy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; SCD, sudden cardiac death; VT, ventricular tachycardia; and VF, ventricular fibrillation.

Stratificazione del rischio di SCD in HCMP (3)

- Necessari RCT che valutino nuovi fattori di rischio (burden NSVT, quadri genetici e soprattutto reperti di CMR) per ottimizzare la stratificazione del rischio
- Ho C “Predicting the future in HCMP” Circulation 2018;137:1024 Edit
- O Mahony “ International external validation study of 2014 ES GL on SCD prevention in HCMP” Circulation 2018; 137: 1015
- LLONG K “Comparison of the prognostic usefulness of ESC and AHA/ACC risk stratification systems for pts with HCMP” Amer J Cardiol 2018; 21: 3: 349

Indicazioni ad impianto di ICD in prevenzione primaria in pz con NICMP

- Nessun RCT (DEFINITE, AMIOVIRT, CAT) ha dimostrato beneficio di ICD riguardo a mortalità globale
- Nello SCD-HeFT, valutando solo pz con NICMP, non si evidenziava beneficio significativo di ICD riguardo a mortalità globale (anzi nel braccio Placebo la mortalità globale era inferiore rispetto al braccio ICD)
- Con questi dati (anche utilizzando una meta-analisi del 2004) le GL europee ed americane hanno posto l'indicazione ad impianto di ICD, in prevenzione primaria, in pz con NICMP con Fe<35% e classe NYHA II e III e in OMT, come procedura di Classe I
- Indicazioni rimaste invariate per quasi 20 aa, fino alle recentissime americane del 2018!!

6.2.2. Primary Prevention of SCD in Patients With NICM

Recommendations for Primary Prevention of SCD in Patients With NICM

References that support the recommendations are summarized in Online Data Supplement 27 and 28.

COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In patients with NICM, HF with NYHA class II–III symptoms and an LVEF of 35% or less, despite GDMT, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected (1-6).
IIa	B-NR	2. In patients with NICM due to a <i>Lamin A/C</i> mutation who have 2 or more risk factors (NSVT, LVEF <45%, nonmissense mutation, and male sex), an ICD can be beneficial if meaningful survival of greater than 1 year is expected (7-10).
IIb	B-R	3. In patients with NICM, HF with NYHA class I symptoms and an LVEF of 35% or less, despite GDMT, an ICD may be considered if meaningful survival of greater than 1 year is expected (5).
III: No Benefit	C-EO	4. In patients with medication-refractory NYHA class IV HF who are not also candidates for cardiac transplantation, an LVAD, or a CRT defibrillator that incorporates both pacing and defibrillation capabilities, an ICD should not be implanted.

6.1.2. Primary Prevention of SCD in Patients With Ischemic Heart Disease

Recommendations for Primary Prevention of SCD in Patients With Ischemic Heart Disease

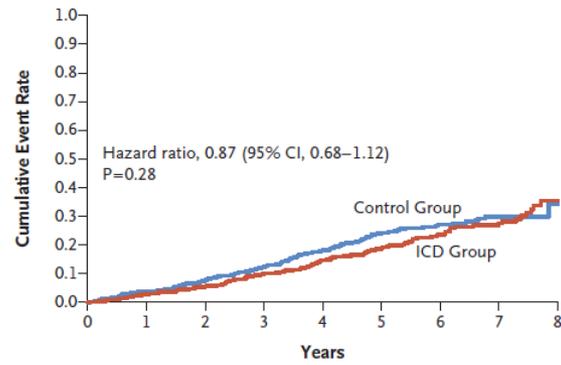
References that support the recommendations are summarized in Online Data Supplement 21.

COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In patients with LVEF of 35% or less that is due to ischemic heart disease who are at least 40 days' post-MI and at least 90 days postrevascularization, and with NYHA class II or III HF despite GDMT, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected (1, 2).
I	A	2. In patients with LVEF of 30% or less that is due to ischemic heart disease who are at least 40 days' post-MI and at least 90 days postrevascularization, and with NYHA class I HF despite GDMT, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected (2, 3).
Value Statement: High Value (LOE: B-R)		3. A transvenous ICD provides high value in the primary prevention of SCD particularly when the patient's risk of death due to a VA is deemed high and the risk of nonarrhythmic death (either cardiac or noncardiac) is deemed low based on the patient's burden of comorbidities and functional status (4).
I	B-R	4. In patients with NSVT due to prior MI, LVEF of 40% or less and inducible sustained VT or VF at electrophysiological study, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected (5).
IIa	B-NR	5. In nonhospitalized patients with NYHA class IV symptoms who are candidates for cardiac transplantation or an LVAD, an ICD is reasonable if meaningful survival of greater than 1 year is expected (6-9).
III: No Benefit	C-EO	6. An ICD is not indicated for NYHA class IV patients with medication-refractory HF who are not also candidates for cardiac transplantation, an LVAD, or a CRT defibrillator that incorporates both pacing and defibrillation capabilities.

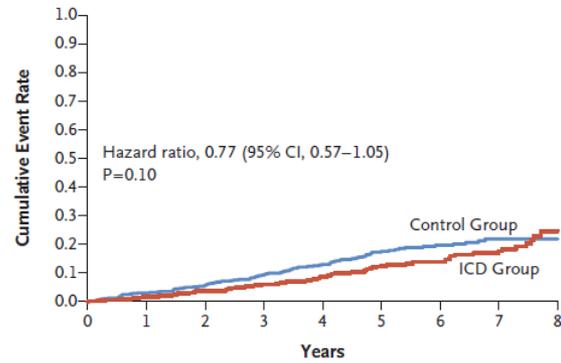
Kober et al "ICD implantation in patients with non ischemic systolic HF" NEJ Med 2016; 375:1121 DANISH study

- Circa 1000 pz con NICMP sintomatici e con Fe <35% randomizzati 50% ad ICD e 50% a OMT
- Il 58% in entrambi i gruppi ha ricevuto CRT
- Ad un f-up di 5,6 aa, non significativa differenza di mortalità globale (21,6%vs 23,4), ma riduzione significativa di SCD (4,3%vs 8,2%), con impressionante 43% di RRR, ma modesta riduzione di ARR (3,9%)
- Mortalità annuale bassa: 4,2% (rispetto ai precedenti RCT in era del 7-8%!!)
- Vantaggio statisticamente significativo nei pz<68aa, non significativo in donne e diabetici
- Complicanze non trascurabili (infezioni 3%, scariche inappropriate 6%, pnx 2%...)

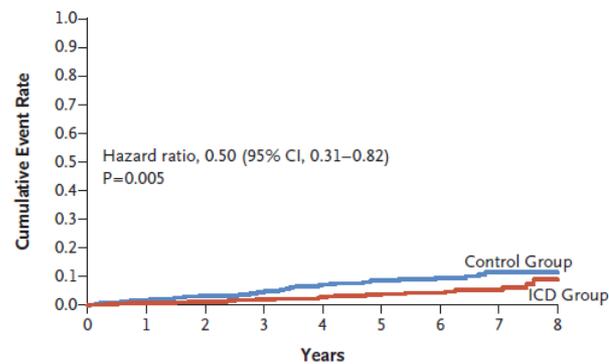
A Death from Any Cause



B Cardiovascular Death



C Sudden Cardiac Death



No. at Risk

Control Group	560	540	517	438	344	248	169	88	12
ICD Group	556	540	526	451	358	272	186	107	17

Figure 2. Time-to-Event Curves for Death from Any Cause, Cardiovascular Death, and Sudden Cardiac Death.

Considerazioni sul DANISH study (1)

- Etereogenicità dei pz con NICMP da considerare nelle indicazioni. Comunque rischio di SCD minore che in ICMP
- OMT ha ridotto significativamente (anche del 30-40% rispetto ai precedenti RCT) mortalità globale e SCD (e in assenza di “sacubitril-valsartan”!). Nei più recenti lavori SCD è scesa al 2,3% anno e mortalità globale al 4,5%. L' eventuale CRT riduce ulteriormente la mortalità globale e anche SCD, abbassando ancora la efficacia di ICD, il cui impianto appare “futile” in molti pazienti

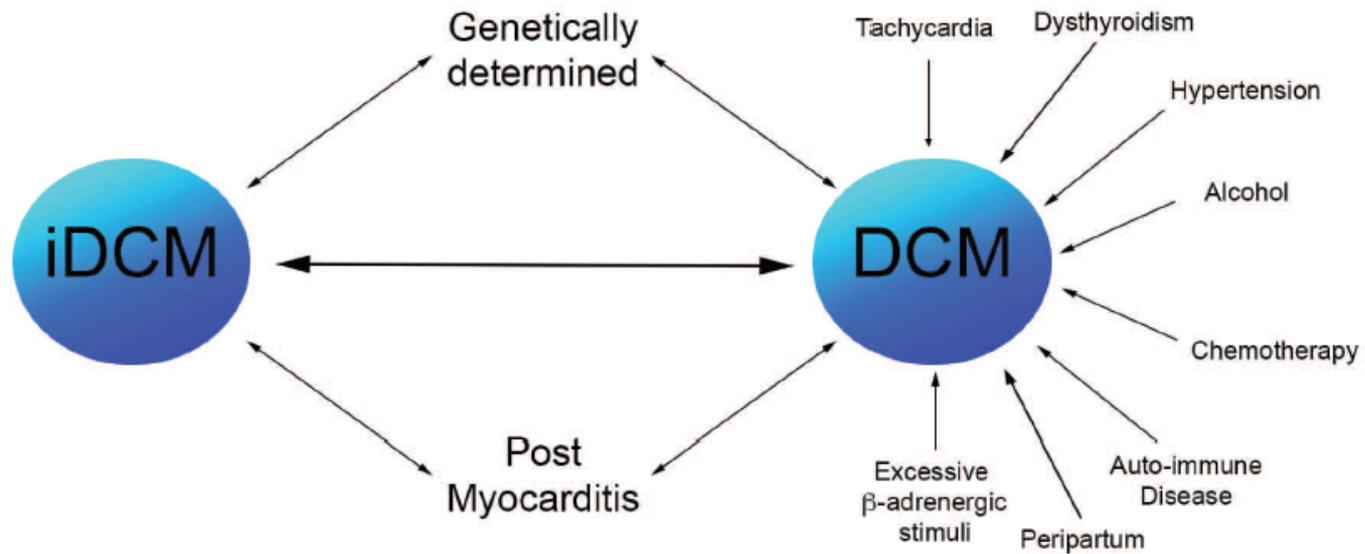


Figure 1 Etiologic characterization of dilated cardiomyopathy (DCM). iDCM, idiopathic dilated cardiomyopathy.

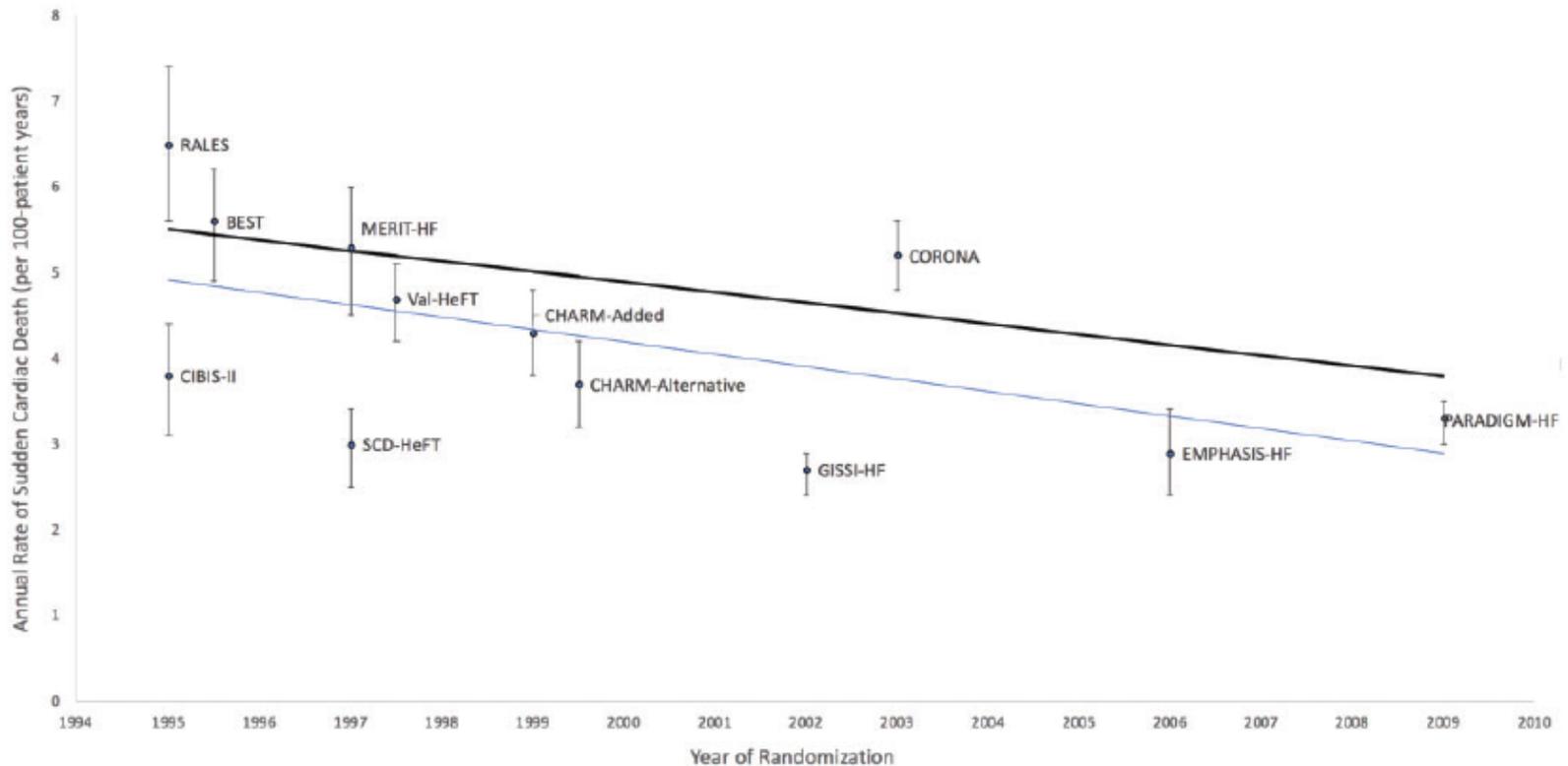


Figure 2 Declining rates of sudden cardiac death in heart failure trials. The black line reflects the unadjusted rates of sudden cardiac death. The blue line is based on the linear regression of the annualized rate of sudden cardiac death in each trial group with the randomization year and group as covariates.⁹ BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CHARM, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; CIBIS-II, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; CORONA, Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; GISSI-HF, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Trial; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; PARADIGM-HF, Prospective Comparison of Angiotensin-Neprilysin Inhibition with ACE Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SCD-HeFT, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.

Considerazioni sul DANISH study (2)

- Limitare ICD (costoso e non privo di rischi) a quella minoranza di pz con NICMP che, dopo OMT, rimangono ad alto rischio assoluto di SCD
- Tutti i lavori recenti in questo campo concordano sul fatto che il DANISH study ha costretto la comunità cardiologica a riflettere e chiedersi chi impiantare e chi no, riconoscendo, che ancora nel 2018 sono più i dubbi che le certezze
-

ORIGINAL ARTICLE

N ENGL J MED 377;1 NEJM.ORG JULY 6, 2017

Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure

Li Shen, M.B., Ch.B., Pardeep S. Jhund, M.B., Ch.B., Ph.D.,
Mark C. Petrie, M.B., Ch.B., Brian L. Claggett, Ph.D., Simona Barlera, M.Sc.,
John G.F. Cleland, M.D., Ph.D., Henry J. Dargie, M.B., Ch.B.,
Christopher B. Granger, M.D., John Kjekshus, M.D., Ph.D.,
Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Roberto Latini, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D.,
Milton Packer, M.D., Bertram Pitt, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Luigi Tavazzi, M.D., Ph.D., John Wikstrand, M.D., Ph.D.,
Faiez Zannad, M.D., Ph.D., Michael R. Zile, M.D., and John J.V. McMurray, M.D.

MADIT II (1997-2001) → MADIT-CRT (2004-2008)
→ MADIT-RIT (2009-2011): rischio di SCD ridotto del 30% e
del 60% rispettivamente (in assenza di ARNI e CRT!!)

Dying is not what it used to be! Impact of evolving epidemiology and treatment on mode of death in heart failure

Ravi B. Patel¹, Anju Nohria², Javed Butler³, and Muthiah Vaduganathan^{2*}

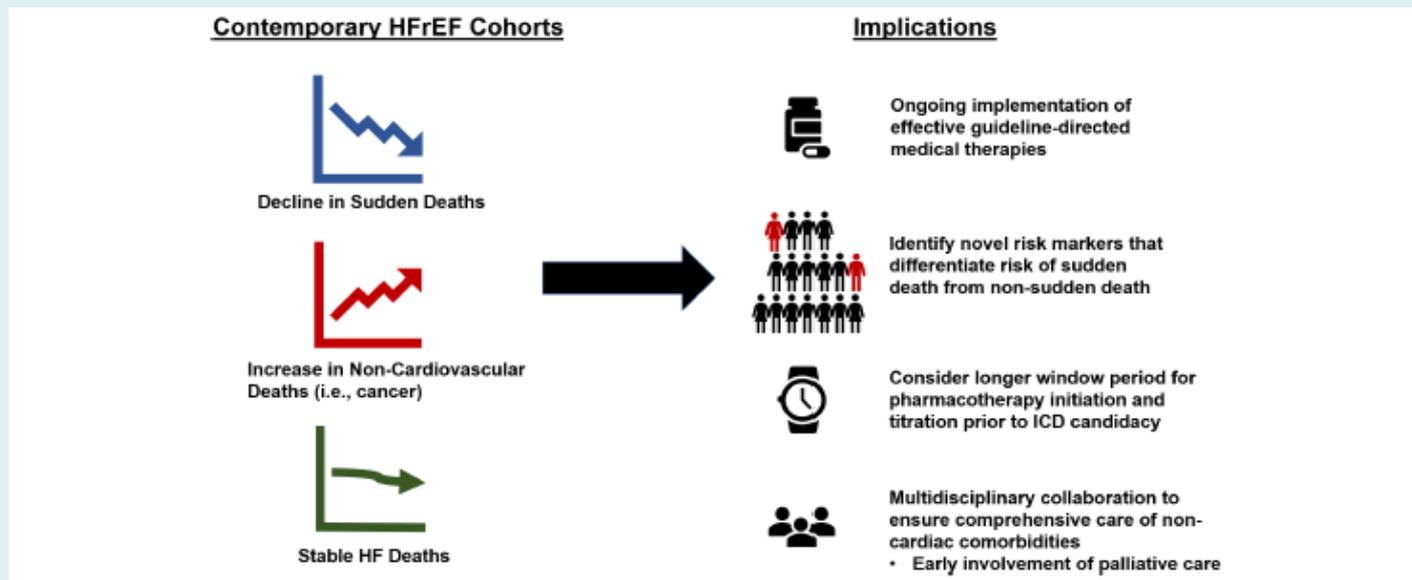


Figure 1 Implications of changes in mode of death among contemporary heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients. HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator.

Major reduction in the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with the use of drug and device combinations that favourably affect left ventricular structure

Milton Packer^{1,2*}

Table 1 Effect of drugs and devices with established benefits on cardiac structure and on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and a reduced ejection fraction

	Intervention and patients evaluated	Major findings with respect to effect on sudden death
ACE inhibitors ⁴	Enalapril in class II–IV patients with chronic heart failure	Minimal effect on the risk of sudden death in patients not receiving beta-blockers; 20% reduction in sudden death in post-infarction patients treated with beta-blockers
Angiotensin receptor blockers ⁵	Candesartan in class II–IV patients with chronic heart failure	15% reduction in the risk of sudden death in patients commonly receiving a beta-blocker
Beta-adrenergic receptor blockers ^{6–8}	Carvedilol, bisoprolol and metoprolol succinate in class II–IV patients with chronic heart failure	35–45% incremental decrease in the risk of sudden death in patients taking an ACE inhibitor
Mineralocorticoid receptor antagonists ⁹	Spironolactone and eplerenone in class II–IV heart failure patients and post-infarction patients	35% incremental decrease in the risk of sudden death if patients taking a beta-blocker; minimal effect in those not taking a beta-blocker
Neprilysin inhibitors ¹⁰	Sacubitril/valsartan in class II–IV in heart failure patients	20% incremental reduction in the risk of sudden death in patients taking an ACE inhibitor, beta-blocker and mineralocorticoid receptor antagonist; ≈50% decrease in risk in patients with an implantable cardioverter-defibrillator
Cardiac resynchronization therapy ¹¹	Device implantation in heart failure patients with meaningful intraventricular conduction delay and ventricular dyssynchrony	≈50% incremental decrease in the risk of sudden death and of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients receiving ACE inhibitors, beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists

ACE, angiotensin-converting enzyme.

- **PARADIGM-HF**: Riduzione di SCD del 20% (e di morte per HF del 21%), indipendentemente da protezione di ICD (presente solo nel 15% di pz)
- Non chiaro come riduca ulteriormente SCD (dopo Bb e MRA)
- Rimodellamento positivo con riduzione di fibrosi e di stretch parietale? Aumento di endorfine , encefaline, bradichinine...?

ON MY MIND

Is Sacubitril/Valsartan (Also) an Antiarrhythmic Drug?

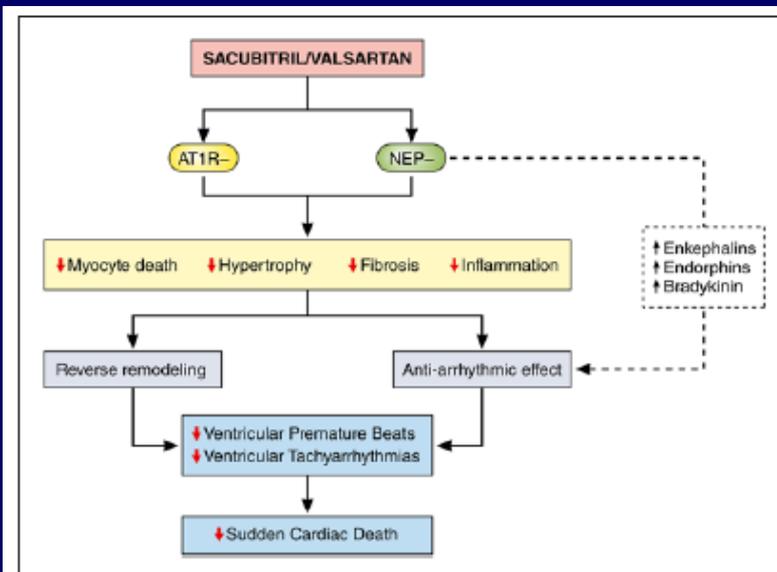
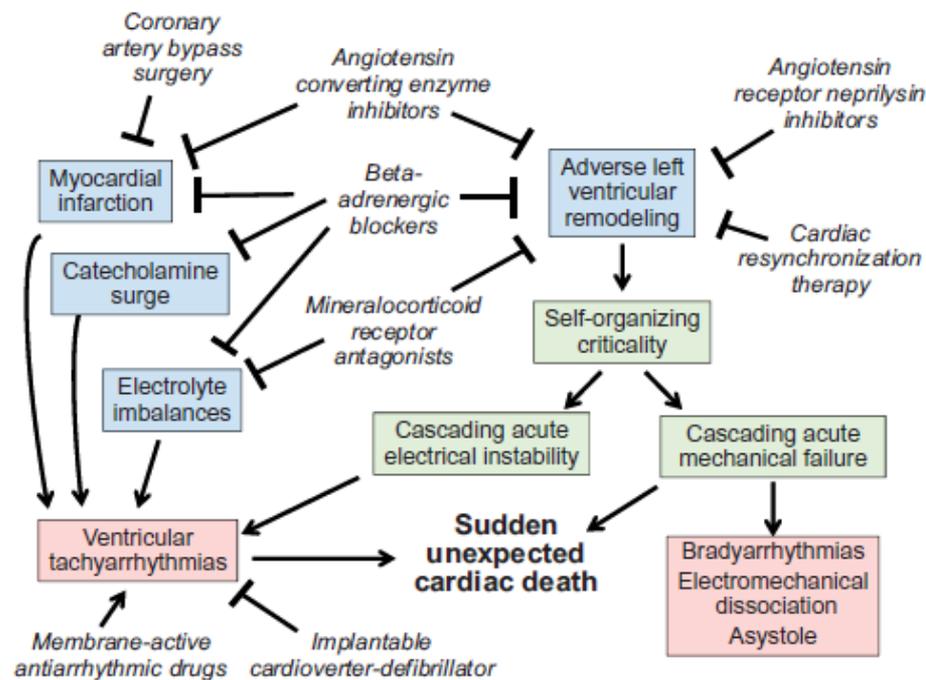


Figure. Proposed mechanisms whereby sacubitril/valsartan may exert antiarrhythmic effects.

By reducing myocardial cell death, hypertrophy, fibrosis, and inflammation, ARNI may reduce the substrate for ventricular arrhythmias. There could also be a more direct antiarrhythmic mechanism still not clearly understood (dotted line), where the different substrates of neprilysin may play a role, as suggested by preclinical data. ARNI indicates angiotensin receptor neprilysin inhibitors; AT1R, angiotensin II type 1 receptor; and NEP, neprilysin.

What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction?

Milton Packer  1,2*



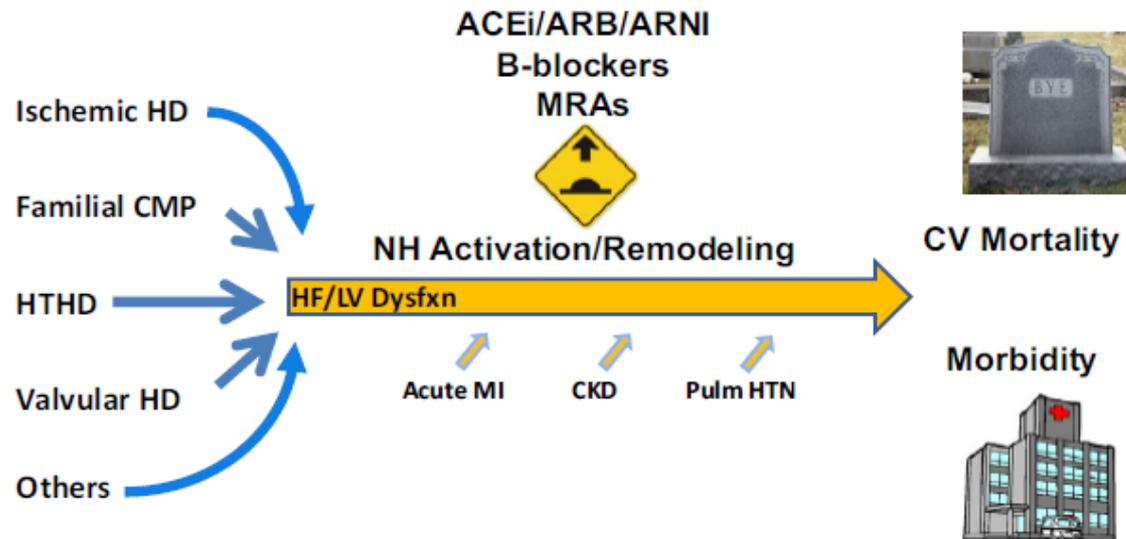
Take home figure Mechanisms by which drug, device and surgical interventions reduce the risk of sudden unexpected cardiac death in chronic heart failure. In the absence of an acute precipitating event, adverse left ventricular remodelling and fibrosis generates a substrate of self-organizing criticality, which predisposes to abrupt electrical or mechanical cascading failure. The former leads to sustained ventricular tachycardia or fibrillation, which is often responsive to an implantable cardioverter-defibrillator. In contrast, the latter is manifest by bradyarrhythmias, electromechanical dissociation and asystole and is not responsive to ICD shocks. Ventricular tachycardia or fibrillation that is refractory to repetitive implantable cardioverter-defibrillator shocks is also likely related to acute mechanical failure.

- Attuale OMT con antagonisti neuro-ormonali ha determinato il progressivo declino di SCD in HfrEF verosimilmente in rapporto a miglioramento del substrato miocardico (dilatazione e fibrosi) che rappresenta la base anatomo-patologica per aritmie maligne
- Un' improvvisa destabilizzazione di questo substrato, danneggiato ed altamente vulnerabile, può portare un evento catastrofico sia elettrico (SCD tachiaritmica) che emodinamico (SCD emodinamica con quadro ecg di dissociazione E/M, asistolia, bradicardia marcata) il che spiega la % non trascurabile di SCD non gestibile da ICD
- L' aggravarsi del rimodellamento sfavorevole riduce SCD e aumenta mortalità per scompenso.

Remodeling: the Holy Grail in HFrEF?

- E' il processo fondamentale associato a progressione di HF (indipendentemente da EF) secondario a qualsiasi tipo di danno miocardico, esitante in danno/morte cardiaca e conseguente fibrosi (sostitutiva dei miociti e/o interstiziale) che rappresenta il reale substrato anatomo-elettrofisiologico della insorgenza di aritmie maligne
- Si accompagna ad una serie di cambiamenti funzionali e strutturali, inizialmente compensatori, ma che successivamente, in assenza di tempestivi interventi terapeutici, evolvono verso progressivo peggioramento di funzione e prognosi
- E' caratterizzato da progressiva dilatazione (LVESV, LAVI.), disfunzione di camere cardiache, alterazioni di parete di LV e della massa cardiaca, variazioni di EF, DD....
- Contrastando la attivazione neuroormonale "mala-adattiva" con opportune terapie, è possibile, almeno nelle fasi iniziali, ottenere un rimodellamento inverso, con conseguente miglioramento di prognosi e di riduzione di mortalità cardio-vascolare e di SCD.

FIGURE 1 Progression of the HF Syndrome and Longer-Term Morbidity (Hospitalization) and Mortality



Illustrating the concept that once LV dilatation and dysfunction have occurred (HF/LV Dysfxn), no matter what the prior etiologic journey may have been to get to that point (**left**), the progression of the HF syndrome and longer-term morbidity (hospitalization) and mortality is likely driven predominantly by neurohormonal forces and remodeling. Neurohormonal modulation therapies impose a speed bump on the progression of the syndrome. Although other events may contribute to the prognostic trajectory (acute MI, CKD, and pulmonary hypertension, for example), therapeutic trials directed at those processes (aspirin and statins, for instance, for preventing acute MI) have not as yet shown clear impact on outcomes, thus those processes likely play a lesser role. Adapted with permission from Udelson and Stevenson (8). ACEi/ARB/ARNI = angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers/angiotensin receptor neprilysin inhibitors; CKD = chronic kidney disease; CMP = cardiomyopathy; CV = cardiovascular; HD = heart disease; HTHD = hypertensive heart disease; HTN = hypertension; MI = myocardial infarction; NH = neurohormonal.

JAMA | Original Investigation

Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

James L. Januzzi Jr, MD; Margaret F. Prescott, PhD; Javed Butler, MD, MPH, MBA; G. Michael Felker, MD, MHS; Alan S. Maisel, MD; Kevin McCague, MA; Alexander Camacho, PhD; Ileana L. Piña, MD, MPH; Ricardo A. Rocha, MD; Amil M. Shah, MD, MPH; Kristin M. Williamson, PharmD; Scott D. Solomon, MD; for the PROVE-HF Investigators

JAMA | Original Investigation

Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial

Akshay S. Desai, MD, MPH; Scott D. Solomon, MD; Amil M. Shah, MD; Brian L. Claggett, PhD; James C. Fang, MD; Joseph Izzo, MD; Kevin McCague, MA; Cheryl A. Abbas, PharmD; Ricardo Rocha, MD; Gary F. Mitchell, MD; for the EVALUATE-HF Investigators

JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12843
Published online September 2, 2019.

- Già segnalata da Shen (NEJM 2017) riduzione di SCD del 45-60%, senza utilizzare tutti i bloccanti neuroormonali (Arni) e raramente con i farmaci a target
- Dimostrato che rimodellamento positivo (specie BB+MRA+Arni) inizia precocemente (max riduzione di proBNP già con la 1 dose) con rapido effetto anche su SCD: nei primi 3 mesi che seguono inizio/implementazione dei farmaci il rischio di SCD è basso (circa 1%)
- Il rimodellamento +, pur iniziando precocemente, perdura per 6 mesi – 1anno; pertanto occorrerebbe una attesa non prevista da GL prima di un giudizio definitivo riguardo impianto di ICD in PP

- Tutti i farmaci (e procedure come CRT) che influenzano favorevolmente il rimodellamento riducono, anche precocemente, SCD
- Verosimile revisione delle future GL per una più precoce prescrizione di OMT con rivalutazione di indicazione ad impianto di ICD in PP, dando per acquisito l'attuale marcata riduzione di SCD con OMT ed ev CRT
- Questo non significa svalutare l'importanza di ICD nella PP di SCD, ma la necessità di stratificare meglio i pz ad alto rischio che necessitano di ICD
- Nuovi stratificatori di rischio

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Pharmacologic and Cardiac Implantable Electronic Device Therapies in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

A Systematic Review and Network Meta-Analysis

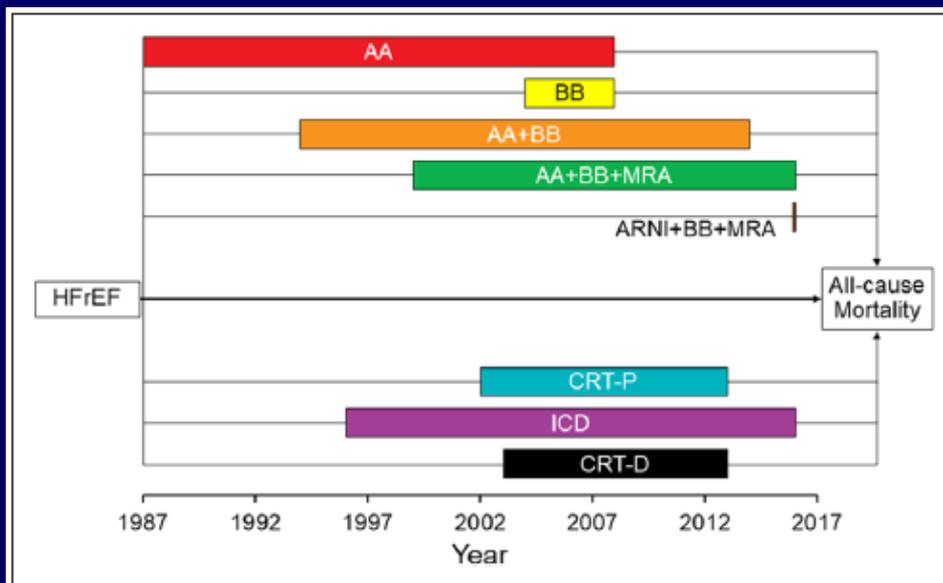


Figure 1. Direct acyclic graph of the relationship among patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), various pharmacological and device therapies, and all-cause mortality superimposed on a timeline of randomized controlled trials (RCTs) for each treatment modality included in the network meta-analyses.

The arrow connecting the HFrEF and all-cause mortality nodes in the figure illustrates the causal pathway in the placebo arm of RCTs. AA indicates angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, β -blocker; CRT-D, cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P, cardiac resynchronization therapy pacemaker; ICD, implantable cardiac defibrillator; and MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

JACC: HEART FAILURE

VOL. 7, NO. 10, 2019

© 2019 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

PUBLISHED BY ELSEVIER

POINT/COUNTERPOINT

Neurohormonal Antagonists Are Preferred to an Implantable Cardioverter-Defibrillator in Preventing Sudden Death in Heart Failure



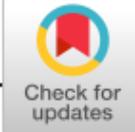
Milton Packer, MD^{a,b}

Jacc HF 2019 (Oct) 7:902

- Quindi da mettere in discussione attuali LG riguardo a indicazione ICD in PP specie in nei pz che evidenziano significativo rimodellamto + (indipendentemente da EF)
- Occorrono ulteriori studi per definire l' entità di rimodellamento + che permetta di soprassedere all' impianto di ICD
- Già in corso uno studio per valutare quanti p. con HfrEF inizialmente candidati ad impianto profilattico di ICD, non necessiteranno più del device!

Received: 7 May 2019 | Revised: 28 June 2019 | Accepted: 8 July 2019

DOI: 10.1002/cla.23234



CLINICAL INVESTIGATIONS

 PREVENTION **CLINICAL**
CARDIOLOGY WILEY

Contemporary benefit-harm profile over two decades in primary prophylactic ICD-therapy

Thomas Kleemann  | Margit Strauss | Kleopatra Kouraki | Eleni Lampropoulou |
Andràs Fendt | Nicolas Werner | Ralf Zahn

- HFrEF: marcata riduzione di mortalità globale negli ultimi 20 aa
- Studio prospettico monocentrico di 1222 pz impiantati con ICD in PP, con un FU di 8aa: 33% ha utilizzato ICD, 35% ha avuto complicanze, 22% non ha utilizzato ICD ed ha avuto solo complicanze

Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Non c'è evidenza scientifica per modificare GL riguardo l' indicazione a ICD nei pz con CAD

Considerare l' eventualità di NON impiantare pz con HfrEF e cardiopatia non ischemica di età >70aa e classe NYHA III/IV

Necessari RCT per confrontare CRT-P e CRT-D (è in corso RESET-)

Table 1. Summary of recent ARNI guideline recommendations

COR	LOE	ACC/AHA/HFSA recommendations [1••]
I	B-R	The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (level of evidence: A), OR ARBs (level of evidence: A), OR <i>ARNI</i> (level of evidence: B-R) in conjunction with evidence-based beta blockers, and aldosterone antagonists in selected patients, is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality.
I	B-R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an <i>ARNI</i> is recommended to further reduce morbidity and mortality.
III	B-R	<i>ARNI</i> should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 h of the last dose of an ACE inhibitor.
III	C-EO	<i>ARNI</i> should not be administered to patients with a history of angioedema.
COR	LOE	ESC guidelines [2]
I	B	<i>Sacubitril/valsartan</i> is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA.
I	A	Treatment with beta-blocker, MRA, and <i>sacubitril/valsartan</i> reduces the risk of sudden death and is recommended for patients with HFrEF and ventricular arrhythmias (as for other patients).

COR, class of recommendation; *LOE*, level of evidence; *COR I*, is recommended/is indicated; *LOE A*, data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses; *LOE B*, data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies; *COR III*, potentially harmful; *LOE B-R*, moderate-quality evidence from 1 or more RCTs, or meta-analysis of moderate-quality RCTs; *LOE C-EO*, consensus of expert opinion based on clinical experience

STATE-OF-THE-ART PAPER

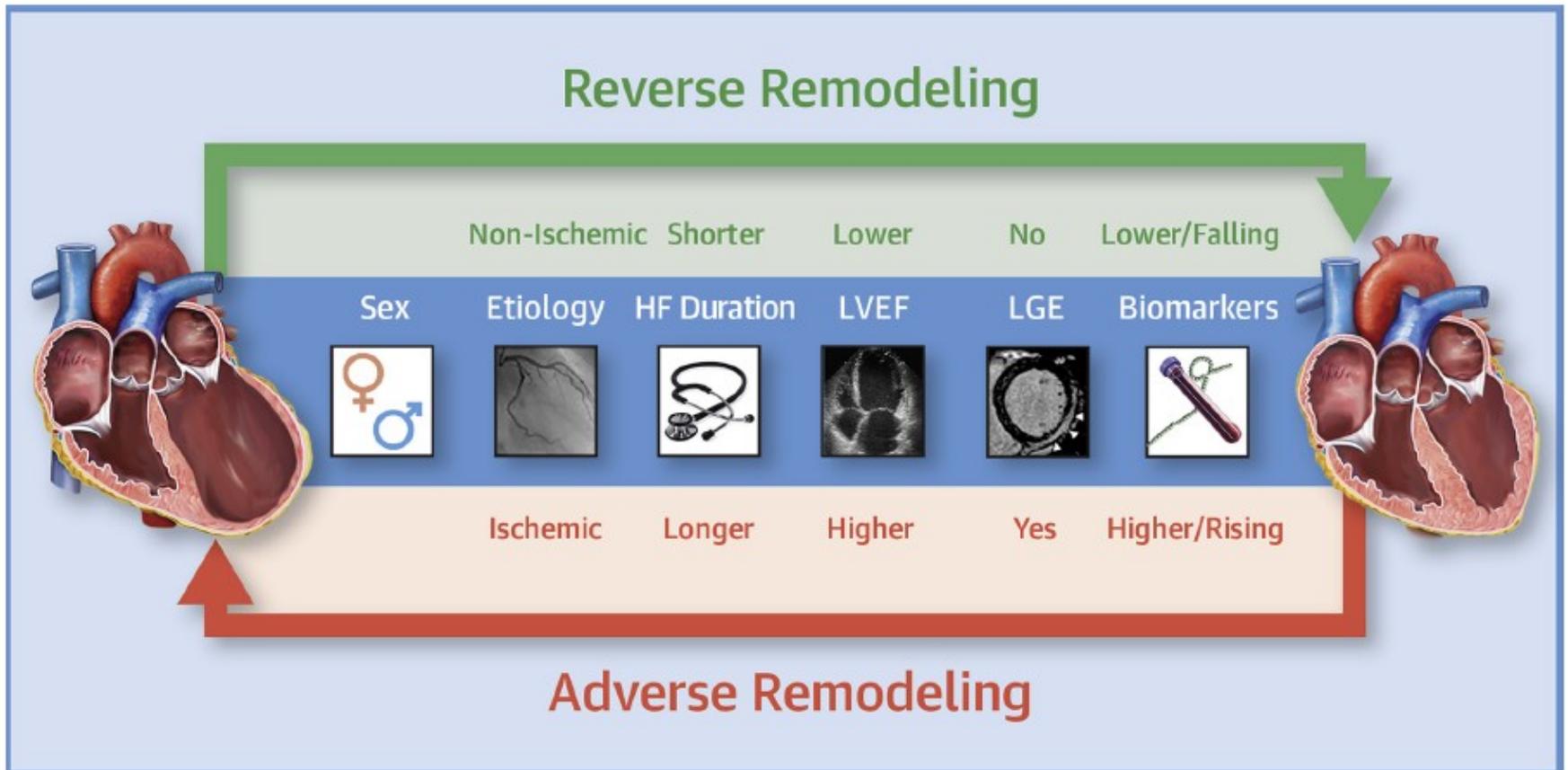
Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Alberto Aimo, MD,^{a,*} Hanna K. Gaggin, MD, MPH,^{c,d,*} Andrea Barison, MD, PhD,^{a,b} Michele Emdin, MD, PhD,^{a,b} James L. Januzzi, Jr, MD^{c,d,e}

HIGHLIGHTS

- Ventricular remodeling is a pivotal process associated with progression of heart failure with reduced ejection fraction.
- Remodeling results from hemodynamic stress, myocyte injury, cell death, and fibrosis.
- Remodeling is associated with reduction in ejection fraction and increased volumes and is associated with worse prognosis, whereas its reversal is typically accompanied by improved symptoms, better quality of life, and lower risk of hospitalization or death.
- Circulating and imaging biomarkers may identify remodeling before it is clinically evident.

CENTRAL ILLUSTRATION Main Predictors of Reverse and Forward Remodeling in HF



- Necessaria una definizione standardizzata del rimodellamento e dei mezzi validi (valutazioni ecocardiografiche) per predire e monitorare le variazioni
- “Imaging” CMR rappresenta il più accreditato, sensibile e specifico mezzo di valutazione, che permette di esaminare direttamente il substrato anatomico-elettrofisiologico alla origine di aritmie ventricolari maligne
- CMR T1 mapping consente anche la valutazione di “Extracellulare Volume (ECV)” uno dei principali marker di fibrosi miocardica. In caso di fibrosi diffusa (e non di “scar”), LGE, che è una tecnica binaria, può non rilevare alcuna anomalia. Le alterazioni in T1 mapping sono le più direttamente correlate con prognosi sfavorevole, specie per quanto riguarda SCD, indipendentemente da FE.

- Pathac E “Primary prevention ICD opportunities for SCD risk assessment in NICMP” *Europ Hear J* 2018; 0:1
- Khom S “ICD in : a systematic review and meta-analysis” *J. of Arrhythmias*” 2018; 34:4
- Boriani G “ Extending survival by reducing SCD with ICD: a challenging clinical issue in ICMP and NICMP” *Europ J Heart Fail* 2018; 20:420
- SANA M “ Primary prevention ICD in pts with NICMP: a meta-analysis” *JAMA Card* 2018; 10.1001/Jamacardio.20170630
- Merlo M “Evolving concepts in DCMP “*Europ J Heart Fail* 2017 10,1002/ejhf,1103
- Curcio A “Should we rethink the indication for ICA in NICMP?” *Europ J Heart Fail* 2017 10,1002/rjhf.948
- Kolodziejczak M “ICD for primary prevention in pts with ICMP or NICMP: a systemic review and meta-analysis” *Ann Int Med* 2017 10,7326/M17-0120
- Romero J “Clinical impact of ICD in primary prevention of total mortality in NICMP: meta-analysis of prospective RCT” *Europace* 2017 10,1093/europace/evx324

Considerazioni sul DANISH study (3)

- Tutti gli autori concludono sulla assoluta necessità di identificare parametri sensibili e specifici riguardo al rischio di SCD aritmica
- Sempre più sta emergendo la capacità dell' imaging con CMR di identificare anomalie strutturali miocardiche correlate in maniera sensibile e specifica allo sviluppo di AVM e SCD. Futuri, decisivi RCT!



European Journal of Heart Failure (2018)

doi:10.1002/ejhf.1135

VIEWPOINT

Who needs an implantable cardioverter-defibrillator? Controversies and opportunities after DANISH

Mark C. Petrie^{1,2*}, Derek T. Connelly², and Roy S. Gardner²

Table 1 Some options for new trials to investigate the risk/benefit of implantable cardioverter-defibrillators

- ICD vs. no ICD in HF secondary to DCM (no CRT in either arm) all comers (EF <35%)
- ICD vs. no ICD in HF secondary to CAD (no CRT in either arm) with low EF (EF <35%)
- ICD vs. no ICD in younger patients^a with HF secondary to DCM (no CRT in either arm) with low EF (EF <35%)
- ICD vs. no ICD in older patients^b with DCM (no CRT in either arm) with low EF (EF <35%)
- ICD vs. no ICD in DCM (no CRT in either arm) and low EF with high-risk markers (e.g. CMR scar or MIBG) (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in all comers (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in HF secondary to DCM with low EF (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in HF secondary to DCM with high-risk markers (e.g. CMR scar or MIBG) with low EF (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in HF secondary to CAD with low EF (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in HF secondary to CAD in younger patients^a with low EF (EF <35%)
- CRT-P vs. CRT-D in HF secondary to CAD in older patients^b with low EF (EF <35%)
- ICD vs. no ICD in those with EF >35% with high-risk markers (e.g. CMR scar or MIBG)

CAD, coronary artery disease; CMR, cardiac magnetic resonance; CRT, cardiac resynchronisation therapy; CRT-D, cardiac resynchronisation therapy-defibrillator; CRT-P, cardiac resynchronisation therapy-pacemaker; DCM, dilated cardiomyopathy; EF, ejection fraction; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; MIBG, metaiodobenzylguanidine.

^a>65 or 70 years (or other category).

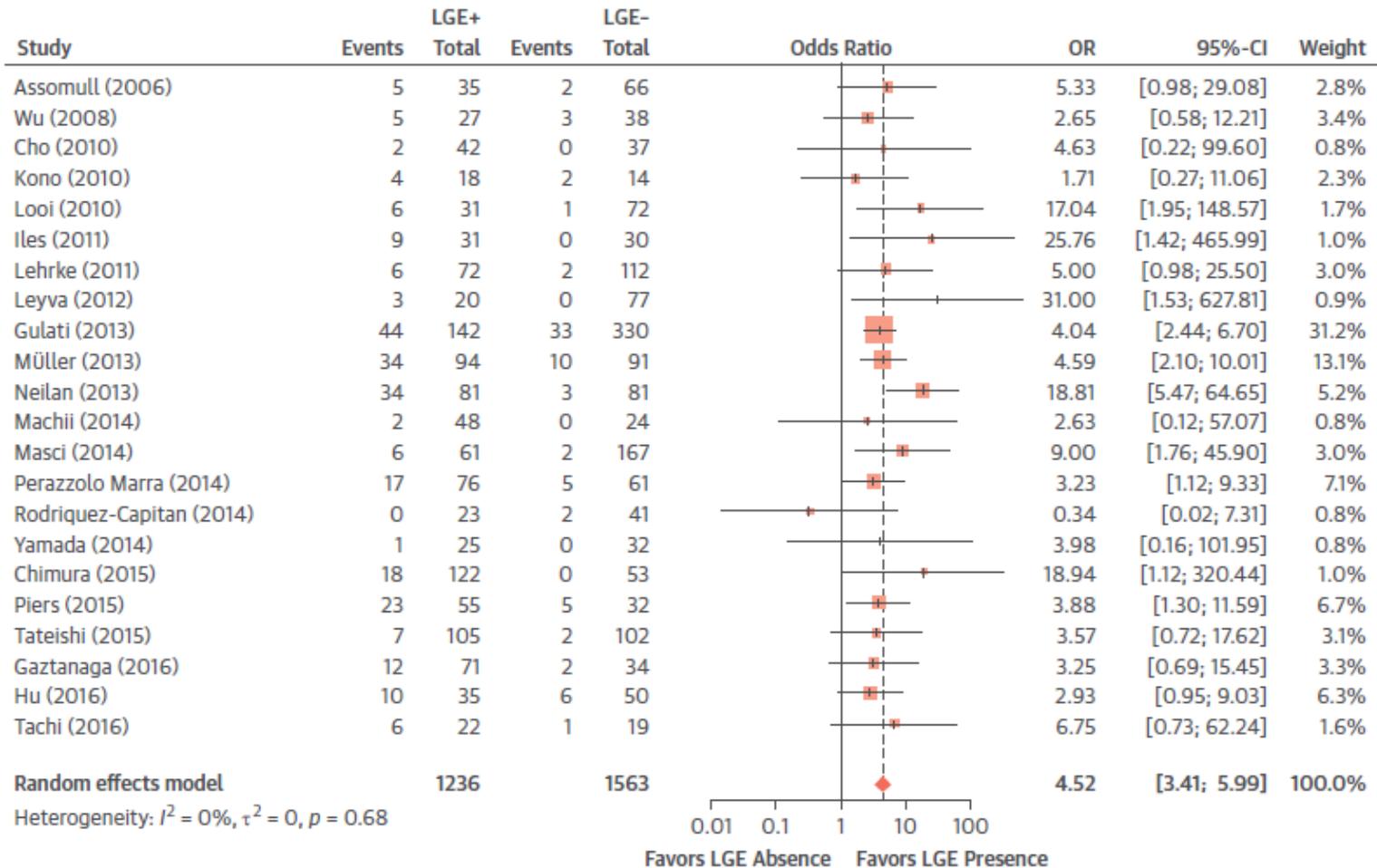
^b<65 or <70 years.

- Salerno M Risk stratification in NICMP in the era of personalized medicine. CAN CMR with LGE “en hance” our strategy?” JACC Card Imag 2018; 11:1285
- Becken M “The prognostic value of LGE-CMR imaging in NICMP” 2018; 11:1274
- Gulati A “Absence of myocardial fibrosis predicts favorable long-term survival in new-onset HF: a CMR study” Circ Cardiovasc Imag 2018 sept. 10,1161/circimaging.118.007722
- Udelson J “CMR imaging for long-term prognosis in HF” Circ Cardiovasc Imag 2018 sept 10.116/circimaging.118,008264
- MARUME K “ Mortality and SCD stratification using noninvasive combination of QRS duration and LGE in NICMP” CircArrhythm Electroph 2018; 11e006233
- Kwong R “Are we ready to treat DCMP differently, using LGE guidance? Jacc Car Imag 2018 sept 10,1016/j,jcmg,2018,08,005
- Halliday B “Outcome in DCMP related to extent, location and paltern of LGE” JACC car imag 2018 sept
- Pedretti S “Complexity of scar and ventricular arrhhythmias in DCMP of any etiology: long-term data from SCAAFER registry” Clin Cardiology 2018; 41:494
- Di Marco A “LGE and the risk for SCD in DMCP” JACC cardiol HF 2017; 5:28

Importanza di CMR nella ottimizzazione della stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con ICMP e NICMP (1)

- CMR rappresenta alternativa non invasiva alla valutazione istologica del miocardio, valutando presenza, estensione, caratteristiche di fibrosi e altre alterazioni tissutali che formano il substrato specifico per lo sviluppo di AVM e SCD
- Tecnica efficace e potente che può superare definitivamente l'approccio "one-size-fits-all" legato alla FE, con la potenzialità di trasformare il problema della stratificazione del rischio di SCD
-

FIGURE 4 Combined Endpoint of Ventricular Tachyarrhythmic Events



Individual trials and pooled analyses showing a significant increase in the combined endpoint of ventricular tachyarrhythmic events, including sudden cardiac death, ventricular tachycardia or fibrillation, or appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy, when LGE was present. Abbreviations as in Figure 2.

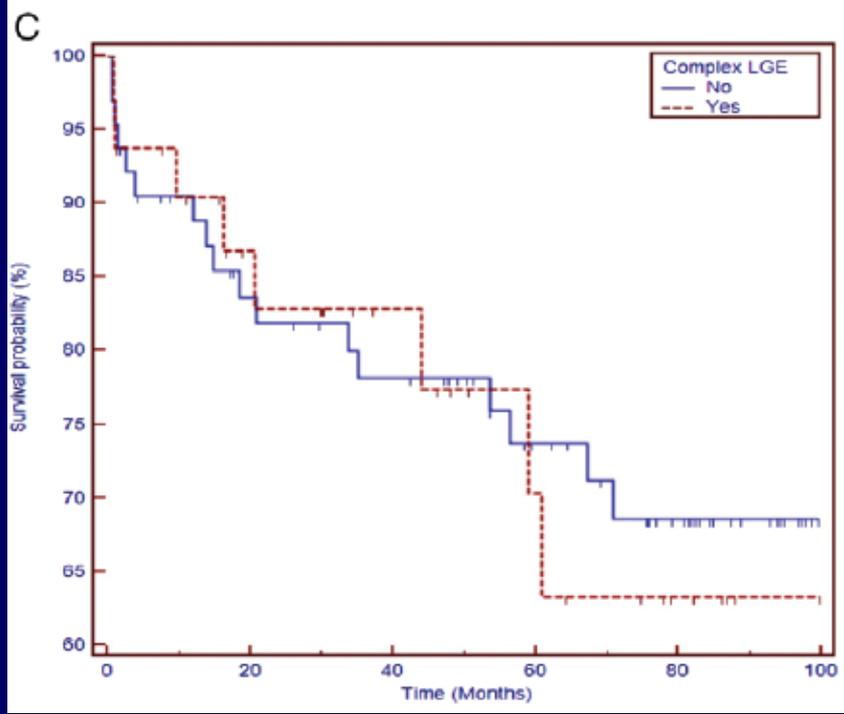
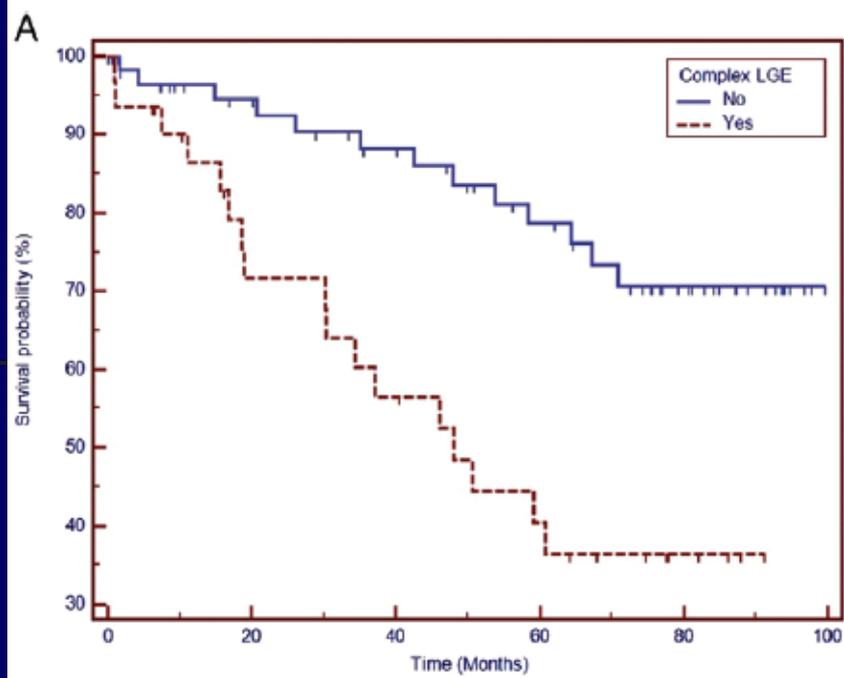
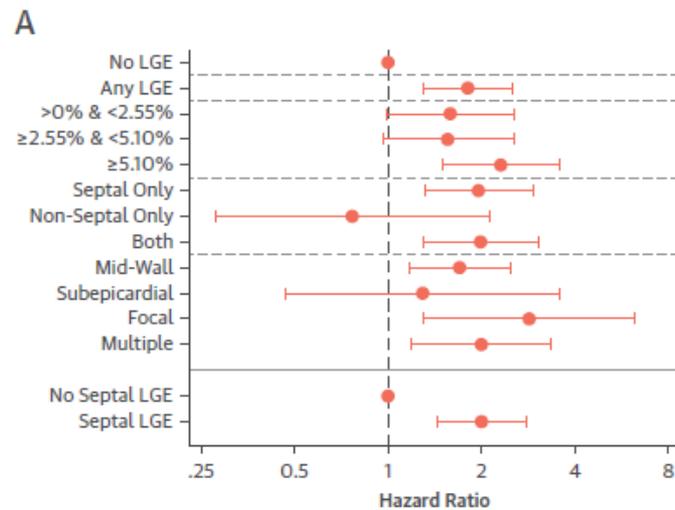
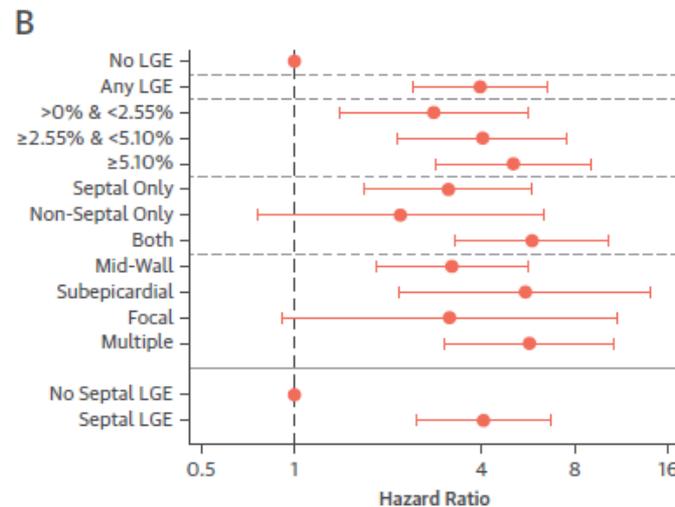


FIGURE 4 Outcome related to Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement



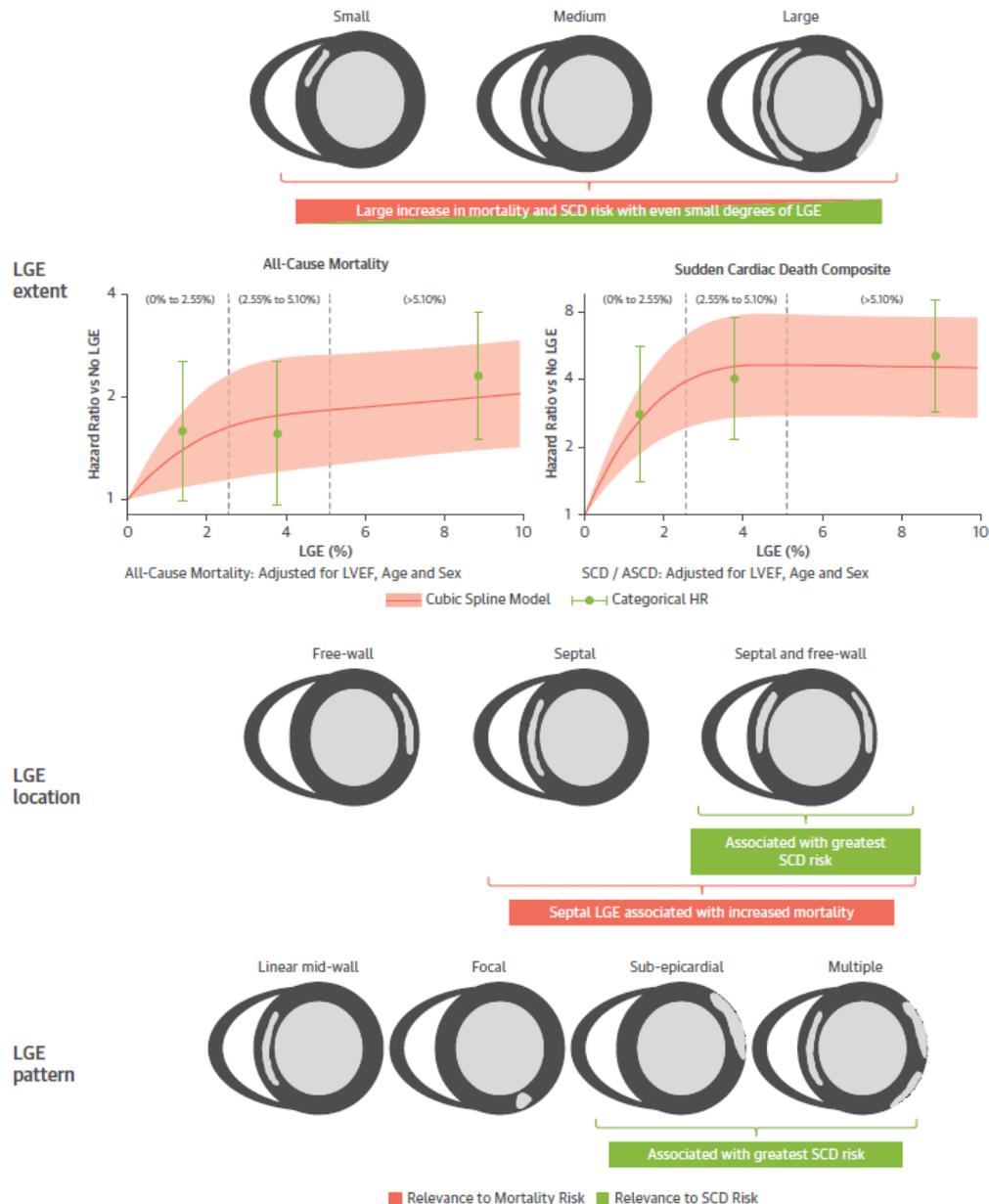
All-Cause Mortality: Adjusted for LVEF, Age and Sex



SCD / ASCD: Adjusted for LVEF, Age and Sex

Forest plots showing the estimated adjusted hazard ratios (HRs) for **(A)** all-cause mortality and **(B)** the sudden cardiac death (SCD) end-point, per patient group based on late gadolinium enhancement (LGE) extent, location, and pattern. For each model the different LGE HRs are compared to the No-LGE group, except for the final model where "septal LGE" is compared to "no-Septal LGE." Abbreviations as in [Figure 3](#).

FIGURE 5 Late Gadolinium Enhancement and Outcome in DCM



Our study of dilated cardiomyopathy patients shows a nonlinear relationship between late gadolinium enhancement (LGE) extent and all-cause mortality and sudden cardiac death (SCD) events with a large increase in risk with small degrees of LGE. We show the superiority of models based on the location of LGE for the prediction of these end-points. DCM = dilated cardiomyopathy; other abbreviations as in [Figure 3](#).

Importanza di CMR nella ottimizzazione della stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con ICMP e NICMP (2)

- E' tempo di considerare RCT prospettici basati su decisione guidata solo da CMR per impiantare ICD in prevenzione primaria abbracciando un ampio range di FE
- Dati attuali già supportano l'incorporazione di parametri CMR-derivati per stratificare i casi dubbi, come già in HCMP

PERSPECTIVE

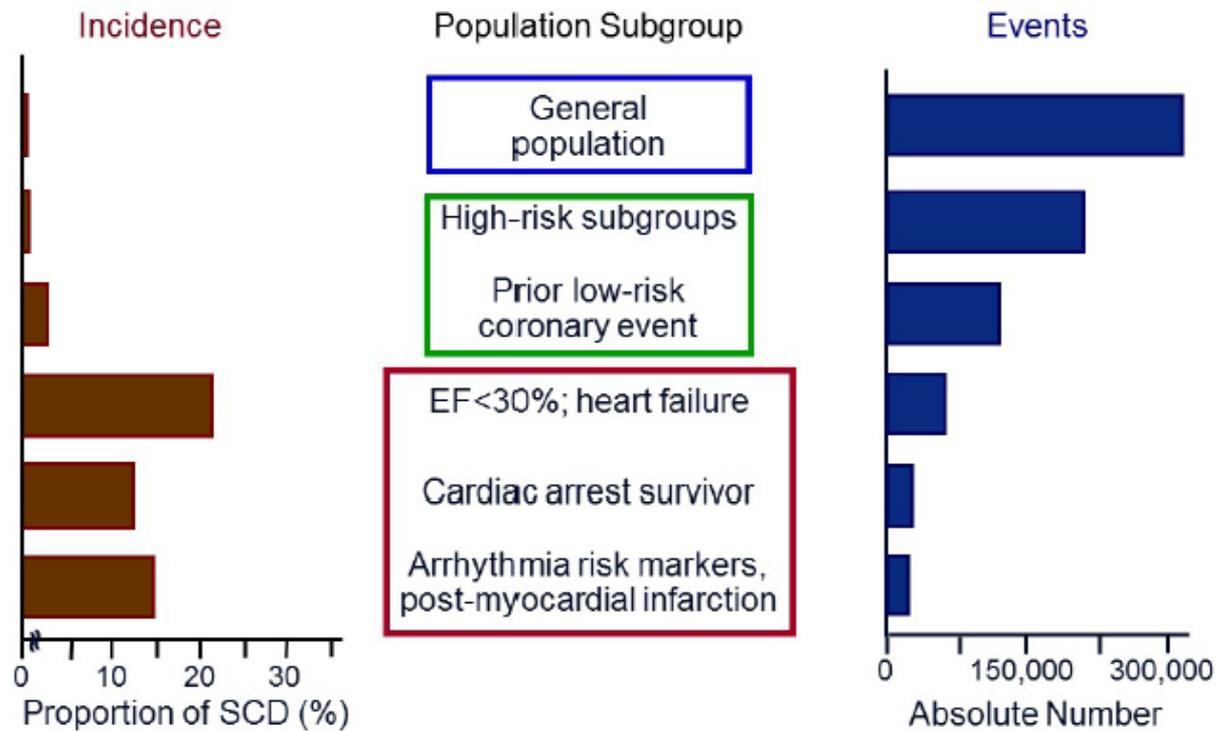
Disrupting the Approach to Sudden Cardiac Death

From Vulnerable Ejection Fraction to Vulnerable Patient

Circulation. 2018;137:7–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029932

**Evidence “biased” therapy
piuttosto che
Evidence “based” therapy?**

Figure 1A. SCD Incidence and Total Events (1)



EF indicates ejection fraction; and SCD, sudden cardiac death.

Grazie per la cortese attenzione

“2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of Heart Failure “ (2)

- Documentare, per ogni singolo p, un’ampia discussione riguardo al rischio di SCD e NSCD da HF o da altre patologie non cardiache (comorbidità)
- Fornire indicazioni chiare e fruibili riguardo efficacia, sicurezza ed eventuali complicanze di ICD
- Chiarire la possibilità di disattivare ICD in futuro, specie a EoL

Questo faciliterà decisioni condivise tra medico, p. e familiari

Risultati di RCT di ICD in prevenzione secondaria

- AVID: MG a 1 anno <39%. A 18 mesi: ARR <8.2% (3,7% vs 11,3%). Nel braccio ICD: maggior uso di BB e minore incidenza di HF severo
- CIDS: MG<20% (non significativo) e SCD<33%. Maggior uso di BB nel braccio ICD

Studi con braccio di controllo attivo (Amio!!)

Risultati di RCT di ICD in prevenzione secondaria: follow-up

- Ad una meta-analisi: MG a 5 e 8 aa: 33% e 49% nel braccio ICD contro 49% e 62% in OMT

Benefici evidenti solo nei primi 3-4 aa

Non benefici in p. >75aa, in NYHA III e con EF>35% (a 3 aa: ARR 11.4% se EF<35%, 2.2% se EF>35%)

A 6 aa: prolungamento di vita di circa 6 mesi

Complicanze ICD 1

- La sicurezza visto lo scopo di ICD in PP (prevenire “ipotetica” VT/VF SCD) è un obiettivo primario!
- Nel considerare i benefici di ICD, occorre sempre soppesare i rischi (e informare il p.!).
- Più frequenti in donne, anziani fragili e sottopeso, con HF più avanzato e più comorbilità, in centri a basso volume di impianti e in caso di ICD bicamerale.
- Non ci sono stratificatori di rischio per le complicanze (verosimilmente simili a quelli clinici e strumentali, che correlano con ridotta efficacia di ICD)

Complicanze ICD 2

- Acute (legate alla procedura) nel 3-10%, di cui 1/3 maggiori
- Nelle sostituzioni (registro REPLACE): 4-15% maggiori a 6 mesi
- Shock inappropriati: 10-20%

Complicanze ICD 3

- Malfunzionamento di ICD e cateteri (Fidelis, Riete...)
- Malfunzione di cateteri, comunque per progressivo deterioramento (oltre 20% a 10 aa) è il problema maggiore: rischio di inappropriata o mancata terapia, di revisione chirurgica, di estrazione, di aggiunta di altro catetere...

ICD: importanza di programmazione ottimale per ridurre le attivazioni

- Dubbi su relazione diretta tra shock e MG
- Studi recenti (MADIT-RIT, ALTITUDE) dimostrano che shock (e anche ATP) aumentano MG se dovuti ad aritmie tipo VT/VF o anche AF: sono questi ritmi anormali che $>$ MG e non lo shock di per sé
- Aumentando il tempo di rilevazione e soprattutto ponendo la zona di attivazione >200 bpm, si riducono terapie appropriate e inappropriate e si riduce anche la MG senza alcun aumento di episodi sincopali!

MADIT II: analisi dei sottogruppi

- NYHA>II, età >70 aa, azotemia >26, QRSA>120, FA: p ad alto, medio e basso rischio. Contrariamente a iniziali osservazioni ad un follow-up di 8 aa, efficacia nei p. a rischio intermedio (RRR 34%) con ARR 13% ma anche basso (RRR 48%); inefficace nei p. ad alto rischio (MG del 64%)
- Prolungamento di vita: 0.52 anni
- Valutare efficacia dopo lungo periodo con più sostituzioni di ICD (complicanze!) specie in p. a basso rischio (MG 5% anno!)

SCD-HeFT: analisi dei sottogruppi

- Valutazione in base a SHFM: 5 gruppi con MG del 20% anno nel V (ICD inefficace) e MG < 5% nel I con riduzione di SCD dell' 88%
- Persistente efficacia nel ridurre MG anche oltre i 5aa
- Evidenti limiti metodologici

“Mortality risk following replacement ICD at end of battery life: results from the NCDR”

- Circa il 40% di ICD sono sostituzioni in p. più anziani di circa tre anni rispetto ai primi impianti e con più comorbidità. Il 20% ha ricevuto shock appropriati
- FA, HF e FE sono fattori indipendenti associati a ridotta sopravvivenza, come anche età, BPCO, malattie CV, DM e CKD. MG a 1, 3 e 5 aa rispettivamente di 9.8%, 27% e 41.2% (Registry riguardante 111.816 p.)
- Valutare il quadro clinico globale al momento di sostituzione con particolare attenzione alle comorbidità accumulate che possono limitare aspettativa di vita e annullare i benefici di ICD
- Necessità di trial clinici per meglio capire quali p. debbano effettuare la sostituzione!

Modelli per valutare score di rischio in p. con disfunzione VS e HF (1)

- SHFM
- HFSS
- 3C-HF
- Munich score
- Music risk score
- Escape risk score
- MECKI score
-

Modelli per valutare score di rischio in p. con disfunzione VS e HF (2)

- In genere identificati p. a basso, intermedio, alto rischio con MG che varia a 1 anno dal 2,5% al 69%
- Come usarli?
- Modello probabilistico, non deterministico utile a prendere decisioni terapeutiche o palliative anche se nessun modello comprenderà tutte le informazioni cruciali per prendere una decisione informata
- Mai usarli isolatamente, ma solo per migliorare una decisione clinica

Circ. HF. 2013, 5, 6

Circulation 2014, 129, 383

Ann. Int. Med. 2014, 160, 111

“Defining and refining HF risk stratification”

- VO₂ – BNP – GFR – RAP – CI – LVEDP – EF – Na – BUN – MR – LVEDD – PCWP – PVC – VT – TWA – HRV – QRS – LBBB – PVS – AF – BP - HR...
- “...the complex alphabet soup of HF risk assesment used to inform clinical decision making, select patient choorts for trials, and ensure that expensive and potentially hazardous treatments are utilized in the most effective manner...”

Circ. Heart Fail. 2013, 6, 2

Modelli derivati da popolazione generale con HF (1)

- Oltre 30 modelli. I più usati risalgono a oltre 20 aa fa (e la terapia è sostanzialmente cambiata)
- Certo attraenti, ma la accuratezza predittiva meno che ottimale limita il loro uso routinario nella pratica clinica. I nuovi non sembrano comportarsi meglio. Utili comunque per un aumentato approfondimento prognostico e per disegnare RCT.
- Non chiarito se possono essere usati per guidare o migliorare la pratica clinica e quindi quale sia l'impatto clinico nelle decisioni terapeutiche.

Modelli derivati da popolazione generale con HF (2)

- Si comprende il non utilizzo da parte dei medici: non aiutano a prendere decisioni pratiche nel singolo p. giorno per giorno!
- Nessun modello contiene tutte le informazioni cruciali per prendere decisioni ottimali.
- Verosimilmente il ragionamento diagnostico è superiore ai modelli con numeri fissi di validità incerta, ma non esistono studi comparativi

ICD in prevenzione primaria in p. con CMPD non ischemica

- Nessun singolo RCT ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo di ICD (SCD–HeFT, Definite, CAT, Amiorvirt...)
- Solo ad una meta-analisi si evidenzia riduzione modesta di MG
- Nello SCD–HeFT: a 5 aa 80% di p. non ha avuto attivazione di ICD
- Dopo 3 – 9 mesi da diagnosi di CMDNI, in vari studi osservazionali, il 50% di p. ha miglioramento significativo di FE
- Necessario utilizzo di parametri aggiuntivi per ottimizzare la stratificazione da testare con RCT

Indicazioni a ICD e CKD

- Analisi retrospettive di RCT e Registry evidenziano diretta relazione fra CKD e MG, da 1,8% a 38% di MG annua a seconda di gravità (da 1 a 5) di CKD
- In pazienti con GFR <35 ml/min: nessun beneficio di ICD
- Dati dei RCT non sufficienti per generalizzare LG per indicazioni ad ICD in tutti i p. con vari gradi di CKD
- Necessitano RCT in p. con CKD per una valutazione precisa di efficacia di ICD in stadi diversi di CKD (p.con eccesso di fattori di rischio non beneficiano di ICD)

"Current evidence base for use of ICD" Circulation 2013, 128,172

Risk stratification after MI

Residual ischemia

- * Exercise testing (ECG + nuclear)
- * Holter
- * Stress echo
- * Coronary angio

Pump function

- * ECG
 - Sinus rate
 - Atrial dilatation
 - Scar (size and location)
 - QRS width
 - LV hypertrophy
- * NYHA class
- * LVEF

Biochemical factors

- * Lipid profile
- * CRP
- * BNP

Neurohumoral

- * Heart rate variability
- * Baroreflex sensitivity
- * Heart rate turbulence
- * MIBG

Psychosocial factors

Genetic background

Electrical instability

- * 12 lead ECG
 - Scar size
 - LV hypertrophy
 - QRS width
- * Holter
- * Signal averaged ECG
 - Duration
 - Disparity
 - T wave alternans
 - Dynamicity
- * Exercise testing
- * EPS

Age of the patient and time interval after the acute event !

**Considerazioni sulle raccomandazioni delle LG
all'impianto di ICD per la prevenzione primaria
di SCD nei pazienti con grave disfunzione
ventricolare**

- Documento di consenso di ANMCO, SIC, AIAC

Giorn. It. Cardiol. Vol 14, Nov 2013

Documento congiunto ANMCO – SIC – AIAC

Conclusioni riassuntive

- Il bilancio tra vantaggi e svantaggi di terapia con ICD è poco noto
- È verosimile che il motivo vada attribuito alle LG che, basandosi su criteri di selezione molto standardizzati e su raccomandazioni generiche e poco circostanziate, possano generare incertezza, e talora scelte emozionali da parte del medico che deve garantire la terapia più idonea per il suo paziente

Giorn. It. Card. Vol. 14, nov. 2013

Survey ANMCO riguardo indicazioni impianto ICD

- 1/3 dei centri impianta senza alcuna preliminare selezione
- 1/3 fa uso inappropriato dei test strumentali per la selezione
- Solo il 5% usa score prognostici clinici per valutare la probabilità di sopravvivenza prima dell'impianto
- Il 72% dei cardiologi considera le attuali LG non sufficientemente esaurienti per risolvere i dubbi per le indicazioni

Giorn. It Card. Vol. 14, nov. 13

“Referring physicians discordance with the primary prevention ICD GL: a national survey”

- Un elevato numero di medici di famiglia, internisti e cardiologi generali hanno una educazione insufficiente riguardo alle LG all'indicazioni di ICD

Hearth Rhythm 2012, 9, 874

“Present Guidelines for device implantation”

- ...anche affidandosi alle LG, spesso i medici si chiedono se i p. rientrano nelle raccomandazioni delle LG.
- Recentemente ACCF ha elaborato una serie di documenti riguardanti i criteri per un uso appropriato (AUC) in PP in scenari clinici comuni, sottolineando le evidenze scientifiche a supporto....

Circulation, 2014, 129, 383

"2013 Appropriate Use Criteria - for ICD and CRT therapy

A report of ACCF, AHA, HRS, HFSA, ASE, SCAI, SCTT, SCHR" (1)

- Appropriate Care: benefici superano i rischi. Opzione valida per il singolo p., ma non sempre necessaria (giudizio del medico e preferenza del p.)
- May be appropriate (oltre 1/3 dei casi): variabile evidenza e consenso riguardo R/B, potenziale vantaggio basato su esperienza pratica in assenza di evidenza. Efficacia per il singolo p. valutata dal medico insieme al p. (preferenze) in base al giudizio clinico che valuta addizionali variabili cliniche

**“2013 Appropriate Use Criteria - for ICD and CRT therapy
A report of ACCF, AHA, HRS, HFSA, ASE, SCAI, SCTT, SCHR” (2)**

- Rarely Appropriate Care: mancanza di chiaro vantaggio R/B. Documentare le ragioni cliniche per eventuali eccezioni
Ovviamente la divisione in 3 score, da usare insieme alle LG, rappresenta un continuum. Continuo aggiornamento di AUC.

**“2013 Appropriate Use Criteria - for ICD and CRT therapy
A report of ACCF, AHA, HRS, HFSA, ASE, SCAI, SCTT, SCHR” (3)**

-i medici e le attività regolatorie debbono riconoscere il ruolo cardine del giudizio clinico nel decidere se l'impianto è indicato per quel singolo p..... La sezione “comorbilità”, dimostra come la coesistenza di altre problematiche mediche possa modificare la decisione di impiantare un ICD altrimenti teoricamente indicato e appropriato... perciò è chiaro come la decisione clinica sia complessa....

JACC, 2013,61, 1318

“The ICD for primary prevention in pts with inherited cardiac diseases”

- LG per PP basate su parametri desunti da studi osservazionali
- Tali parametri non correlano con shock appropriati
- In p. asintomatici con LQTS, anche se con storia familiare , indicato ICD solo in LQTS3 con QTc>530
- In Brugada S. asintomatici, anche se inducibili con SVP, non indicato ICD
- In questi p. rischio di shock appropriati si avvicina a 0, contro il 35% di complicanze (R/B!!)
- Indicazioni conservative ad ICD!
- Necessari (problemi etici) RCT per identificare p. a rischio e valutare efficacia di ICD

“Effectiveness of ICD for primary prevention of SCD in subgroups. A systematic review” (1)

- ICD teoricamente indicato in un elevato numero di p., ma non chiaro se i benefici di ICD si applichino ugualmente a importanti sottogruppi di p. non specificati o non valutati nei trial.
- Indicazioni di RCT non direttamente applicabili alla maggior parte dei p. che attualmente ricevono ICD. Differenti comorbidità ed entità di HF nei RCT rispetto al mondo reale
- Anziani: nei RCT età media 61-67 aa, nel mondo reale 77 aa. Influenza di aumento di comorbidità: a quale età non da più benefici? Nello SCD-HeFT: non benefici > 65aa!

“Effectiveness of ICD for primary prevention of SCD in subgroups. A systematic review” (2)

- Donne: nei RCT sono 13-23%. Nel mondo reale > 40%. Netto aumento di complicanze.
- Varie meta-analisi e studi osservazionali danno risultati discordanti (prevalentemente negativi) riguardo efficacia ICD in anziani e donne.
- Al momento analisi di sottogruppi numericamente insufficienti e inconclusive
- Futuri RCT dovrebbero concentrarsi su anziani e donne
- Comunque valutare la prognosi di ogni singolo paziente per individualizzare le decisioni all’impianto nella pratica clinica

Informazioni derivate da Registry o da RCT (1)

- Non possono essere equiparate
- Comprendere il ruolo complementare e le limitazioni dei Registry evita una interpretazione aprioristicamente valida dei dati dei Registry con implicazioni negative nella pratica clinica di (discordanza dalla pratica clinica basata su LG)
- Ad es. Medicare nega il rimborso a quattro categorie di p. senza che questo sia chiaramente giustificato da LG

Informazioni derivate da Registry o da RCT (2)

1) ICD entro 40 gg da IMA: molti p. a rischio post-IMA non sono descritti nel DINAMITE e IRIS (comunque variabile e imprecisa è la definizione di IMA)

2) tempo di diagnosi di iniziale HF: se i p. beneficiano di ICD subito dopo la diagnosi di HF non è stato testato in RCT e rimane non noto. Mancanza di evidenza non è lo stesso dio assenza di beneficio

3) impianto di 90 gg di by-pass (basato solo su CABG trial): benefici differenti in MADIT II e SCD-HeFT

Mancano RCT riguardo impianto di ICD dopo PTCA

4) Classe NYHA 4: efficacia incerta del solo ICD

"Present GL for device implantation" Circulation 2014, 129,383

“Programmed Ventricular Stimulation: not dead”

- ... ricordiamo ancora una volta che le attuali LG per ICD in PP sono fortemente difettose. Fe è un buon predittore di MG, con nessuna relazione diretta con morte aritmica. E finchè non superiamo il mito di Fe, continueremo a sprecare soldi ed eventualmente danneggiare i p. impiantando ICD a molti che non ne beneficeranno e magari non impiantando p. in cui la sopravvivenza può essere migliorata da ICD...

A.E Buxton Circulation 2014, 129,831

“Rhetorical strategies used in the reporting of ICD primary prevention trials”

- Introduzione cita esclusivamente informazioni a favore di ICD senza menzionare rischi come un obiettivo importante del trial, indirizzando il lettore in favore di ICD
- Complicazioni sottoriportate (informazioni complete solo in 2 su 10 RCT riportati). In 9 su 10 RCT non riportate complicanze in discussione
- Riportato solo RRR e non ARR che è quello clinicamente importante e fruibile dal medico e p.!
- ARR 6% in MADIT II e 7% in SCD-HeFT, ma complicanze 5% in acuto e 9% al f. up!
- Tutti i p. informati concorderebbero con “...beneficio di ICD supera nettamente i rischi...?”

“Medical Journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical Companies”

- I $\frac{3}{4}$ circa di RCT pubblicati sui maggiori giornali medici (NEJM, JAMA, Ann Int Med...) sono sponsorizzati da industrie
- Varie strategie per assicurare la max visibilità dei risultati positivi (oscurando quelli negativi)
- Gli editori tendono a favorire le pubblicazioni di RCT, anche per le ricadute economiche (ristampa dei lavori, inserzioni pubblicitarie..)
- Come intervenire?...
- Invece di pubblicare RCT, i giornali potrebbero concentrarsi sull'attività principale di commentarli criticamente!!

*R Smith, Editor for BMJ for 25 ys
PLOS MEDICINE 2005:2,5,138*

“Cochrane review questions value of industry-funded clinical trials” (1)

- La % di risultati positivi nei confronti di farmaci e/o device è molto più alta (almeno di 4 volte) nei RCT sponsorizzati da industrie (rappresentano almeno l'80%) che in quelli indipendenti
- RCT formano la base per come verranno usati farmaci e/o device e i medici sceglieranno spesso con la convinzione che questi siano molto più efficaci di quello che realmente sono (vari accorgimenti per determinare questo!)
- Gli editori delle riviste dovrebbero avere pieno accesso al protocollo di RCT, per valutare se lo studio è bilanciato

“Cochrane review questions value of industry-funded clinical trials” (2)

- Occorre forzare le industrie a pagare per un'analisi statistica indipendente
- Governi e sponsor non commerciali dovrebbero obbligare ad effettuare RCT indipendenti per ottenere l'approvazione all'uso di farmaci e/o device da parte delle istituzioni competenti
- “...da tempo è noto che gli studi sponsorizzati da industrie tendono ad essere “biased” per cui andrebbero letti in maniera diversa dagli studi indipendenti. Ciò non significa che non dobbiamo considerare con attenzione e favore RCT industria-sponsorizzati, ma riconoscere che verosimilmente tendono ad essere “biased”

“Majority of panelist on controversial new cholesterol Guidelines have current or recent ties to drug manufactures” (1)

- Il chairman e 1 dei 2 co-chairman e 8 dei 15 pannelisti estensori delle nuove GL sul colesterolo avevano legami con industrie produttrici di statine
- Ampio dibattito e feroci critiche anche su giornali come WSJ e NYTimes “A big kiss to a big Pharma”
- LANCET: il nuovo algoritmo sovrastima il rischio osservato del 75-150%
- BMJ: ...tutti gli AfroAmericani >65 aa, anche se con PA e Colesterolo normali, dovrebbero prendere statine. Questo non è supportato da alcune evidenza clinica!

Majority of panelist on controversial new cholesterol Guidelines have current or recent ties to drug manufactures" (2)

- Con le nuove GL, trattamento esteso, in USA, ad ulteriori 13.5 milioni di pz: è stato enfatizzato RRR senza confrontare questi benefici "proporzionali" con ARR e con i rischi! RRR non ha alcun significato per il singolo p.!
- "...occorre chiarire al p. i numeri reali! In p. senza diabete o precedente attacco cardiaco o stroke trattati con statine per 5 aa, 98% non avrà benefici; riduzione di attacchi cardiaci o stroke rispettivamente in 1.6% e 0.4%, senza alcuna riduzione in MG; però nel 2% si svilupperà un DM e nel 10% danno muscolare!"
- "Dobbiamo essere onesti e chiarire questo ai p. e lasciare loro decidere se i benefici superano i rischi"

“A critical appraisal of ICD therapy for the prevention of SCD”

- *It is ethically imperative that we are honest with the data, so that we can be honest with our patients!*

*Tung, Zimetbaum, Josephson
State of the art JACC Sept 2008
Circulation 2013,128,172*

“Risk stratification for SCD: a plan for the future” (1)

- Non esiste un modello accettato per una valida stima del rischio di SCD
- Natura multi-fattoriale di SCD richiede valutazione poliparametrica del rischio
- Suggestiva utilità di combinazione di parametri (FE più fattori di rischio di aritmogenicità più ...) o stratificazione in maniera sequenziale

“Risk stratification for SCD: a plan for the future” (2)

- Ma la combinazione ideale e il tempo della valutazione devono essere definiti e richiederanno RCT
- Nuovi approcci promettenti che possono migliorare ulteriormente la stratificazione
- a) CMR per estensione e morfologia di scar e fibrosi (oltre ad altri parametri)
- b) imaging per valutare innervazione autonoma cardiaca
- C) valori seriali di biomarker di infiammazione, di lesione miocardica....
- Tutto da valutare con RCT
- Genetica?

“Risk stratification for SCD: a plan for the future” (3)

- Data la assoluta insufficienza di stratificazione ottimale del rischio di SCD, non appare etico non proporre, con un consenso unanime, RCT privi di bias e senza condizionamenti provenienti da problematiche medico-legali o da Società.
- Tale RCT potrebbe autofinanziarsi reinvestendo i costi di ICD non impiantati in p. che non ne beneficerebbero

“Risk stratification for SCD: a plan for the future” (4)

- Tra l'altro una più valida e mirata stratificazione dovrebbe fugare i dubbi di molti medici (e p.) attualmente scettici su B/R di ICD in PP e potrebbe anche espandere il mercato riducendo parzialmente un sotto-utilizzo spesso giustificato (le ditte potrebbero avere interesse a sponsorizzare)
- Alla fine i costi di non affrontare questo problema , ineludibile, della stratificazione del rischio saranno superiori rispetto al non affrontarlo

Circulation, 2014,129, 516

“Please implant an ICD in my patient”

- ...cosa fare dei vari score di rischio? che comunque ci riportano a letto dei p. e ci costringono a chiedere se è cosa giusta venerare la FE. Occorre continuare a ricercare in questa area con RCT. Se non lo facciamo noi, altri forzeranno riguardo ai criteri di indicazione. Può sembrare oltraggioso, ma perché non considerare un RCT in cui i p. ad alto rischio ricevano ICD, randomizzandolo a on/off....

Epstain Heart Rhytm 2012, 9,47



"2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of Heart Failure "(1)

- Classe IA: p. con FE < 35%, classe NYHA II o III, almento 40 gg post-IMA, in OMT, con aspettativa di vita > 1 anno con buona capacità funzionale
- Classe IB: p. in classe NYHA I e FE < 30%.....

2013 ACCF/AHA GL for management of HF Circulation 2013, 128,1810