

Defibrillatori impiantabili e prevenzione della morte improvvisa: implicazioni cliniche ed economiche alla luce dello studio MADIT II

Cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: clinical and economic implications of the MADIT II study

G. Boriani, M. Biffi, C. Martignani, A. Branzi

ABSTRACT: *Cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: clinical and economic implications of the MADIT II study. G. Boriani, M. Biffi, C. Martignani, A. Branzi.*

The cardioverter-defibrillator is the most effective strategy to prevent sudden death in patients with previous episodes of ventricular tachyarrhythmia (secondary prevention of sudden death). In recent years the possibility of primary prevention of sudden death in selected groups of high risk patients has raised great interest. The MADIT II study highlighted the possibility of preventing sudden death in patients with coronary artery disease. According to this trial, identification of such patients can be performed by means of few clinical data and without expensive screenings (i.e. electrophysiological study). Indeed, patients with a previous myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction (<30%) may benefit from the implant of a cardioverter-defibrillator, with a reduction of the mortality risk by about 31% in the following two years. In the light of these data, implant of a cardioverter-defibrillator should be proposed in such patients, even if

the problem of limited economic resources to meet the cost of the devices has to be considered even in the richest country of the world. Despite the positive scientific result, MADIT II has raised the problem of the effective possibility of adopting this therapeutic strategy in clinical practice and this question is still open. Strategies to reduce the theoretically high costs implicated by the MADIT II study include a reduction in the cost of defibrillators through dynamic market forces, the identification of subgroups at higher risk of sudden death, and the use of cheap defibrillators with limited diagnostic and therapeutic options.

A long term evaluation of the cost-effectiveness for western countries of these strategies is necessary to identify in which patient subgroups implant of a cardioverter-defibrillator is acceptable, i.e. cost-effective, in terms of primary prevention

Keywords: Implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmia.

Monaldi Arch Chest Dis 2002; 58: 1, 145-150.

*Istituto di Cardiologia, Università degli Studi di Bologna.
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna.*

Fin dall'introduzione nella pratica clinica, il cardioverter-defibrillatore (CD) è stato considerato un trattamento costoso, in ragione dell'elevato costo dei dispositivi e dei costi conseguenti alla sua sostituzione dopo alcuni anni dall'impianto. Negli ultimi anni si è verificata un'importante evoluzione tecnologica dei CD: un'esemplificazione di ciò è l'evoluzione nella modalità di impianto che ha avuto come conseguenza una riduzione dei tempi di ricovero ospedaliero e in generale del costo di impianto dei CD (tabella 1). Nel corso degli ultimi anni, la possibilità di eseguire l'impianto con tecnica transvenosa ha nettamente ridotto i costi di ospedalizzazione e ha contribuito a un'ampia diffusione dell'uso di questi dispositivi, sebbene sussistano importanti differenze per la quota di impianti eseguiti in USA e quelli eseguiti in Europa [1]. Inoltre, all'interno dell'Europa esistono importanti differenze nella quota di impianti per milione di abitanti eseguiti in Germania rispetto a

quella di altre nazioni pur a elevato standard economico come Gran Bretagna e Francia.

La possibilità di eseguire impianti di CD in laboratori di elettrofisiologia, con rischi minimi per il paziente, nonché le crescenti evidenze di dimostrata efficacia nel ridurre la morte improvvisa in specifici gruppi di pazienti, ha messo in luce che il CD può rappresentare una terapia cruciale nell'ambito di una strategia mirata a ridurre la morte improvvisa e migliorare la sopravvivenza globale in pazienti selezionati ad alto rischio di morte improvvisa.

Evidenze in favore della terapia con defibrillatore

Il CD è il più efficace presidio per prevenire la morte improvvisa in pazienti con precedente episodio di tachiaritmia ventricolare (prevenzione secondaria della morte improvvisa), come dimostra-

Tabella 1. – Evoluzione tecnica dei cardioverter-defibrillatori e conseguenze nella pratica clinica

	Primi Cardioverter-defibrillatori	Attuali Cardioverter-defibrillatori
Volume e peso	> 200 cc, > 280 gr	< 60 cc, < 100 gr
Tipo di impianto	Toracotomico	Transvenoso
Sede di impianto	Addominale	Pettorale
Luogo di impianto	Sala operatoria	Laboratorio di elettrofisiologia
Durata dell'impianto	2-6 ore	1-1.5 ore
Periodo di ospedalizzazione	14-24 giorni	2-5 giorni
Mortalità perioperatoria	Fino al 9%	< 1%
Durata della batteria	2-3 anni	6-9 anni

to dagli studi prospettici AVID, CASH, e CIDS [2, 3] (figura 1).

Negli ultimi anni tuttavia si è sviluppato l'interesse riguardo la possibilità di attuare una prevenzione primaria della morte improvvisa in pazienti selezionati ad alto rischio di morte improvvisa. Il gruppo di pazienti oggetto di studi controllati è stato principalmente costituito da pazienti con pregresso infarto miocardico e con bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro. È noto che la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è il più potente indicatore di sopravvivenza: in particolare la mortalità aumenta esponenzialmente per riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro al di sotto del 40% e soprattutto al di sotto del 30% [2, 4, 5]. Circa il 20% dei pazienti con pregresso infarto presenta una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ nonostante le terapie oggi in uso [2, 4, 5] e in questi pazienti il 50-60% dei decessi si verifica in un periodo relativamente vicino all'infarto.

La possibilità di eseguire una prevenzione primaria della morte improvvisa deve anche considerare la possibilità di eseguire uno screening relativamente poco costoso dei candidati. In quest'ottica, il primo studio prospettico controllato relativo all'impiego del CD in pazienti con cardiopatia

ischemica e alto rischio di morte improvvisa è lo studio MADIT I [6, 7]. In questo studio pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ e runs di tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter, venivano randomizzati a impianto di CD o terapia convenzionale qualora allo studio elettrofisiologico fosse inducibile una tachiaritmia ventricolare maligna non sopprimibile dalla somministrazione di procainamide. I risultati dello studio (riduzione del 54% della mortalità nel gruppo sottoposto a impianto di CD) hanno evidenziato la potenzialità dell'impiego del CD. Occorre tuttavia riconoscere che questo studio, soprattutto in Europa, non si è tradotto nella pratica clinica in un incremento significativo degli impianti di CD per una serie di motivi relativi, verosimilmente al limitato numero di pazienti arruolati nello studio, alla complessità e ai costi dello screening e al costo dei CD.

Lo studio MADIT II, recentemente pubblicato sul N Engl J Med [8], rappresenta un'altra tappa fondamentale nello sviluppo delle conoscenze relative alla prevenzione primaria della morte improvvisa. In questo studio, 1232 pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 30\%$ sono stati randomizzati a impianto di CD o terapia convenzionale. L'unico criterio di ingresso nello studio

era la FE, mentre non era richiesto uno screening basato sulla ricerca di tachiaritmie ventricolari. Un altro elemento di rilievo era che i pazienti arruolati assumevano in larga misura trattamenti in linea con le attuali linee guida; in particolare il 70% dei pazienti era in trattamento con b-bloccanti, il 70% circa era in trattamento con ACE-inibitori e il 64-67% dei pazienti era trattato con ipolipemizzanti. Lo studio ha evidenziato in un follow-up di 20 mesi una riduzione di mortalità del 31% nei pazienti sottoposti a impianto di CD; in particolare il vantaggio in termini di riduzione della mortalità si è evidenziato a partire dai 9 mesi successivi alla randomizzazione.

Gli stessi Autori dello studio sottolineano nella parte finale dell'articolo le

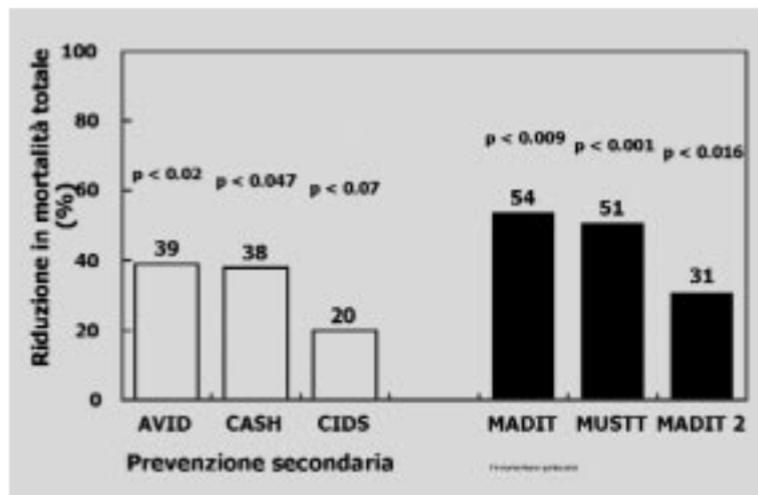


Figura 1. – Riduzione della mortalità totale in pazienti portatori di ICD rispetto ai controlli.

implicazioni economiche di questo studio, considerando che negli USA circa 3-4 milioni di pazienti ogni anno presentano una cardiopatia ischemica con disfunzione ventricolare sinistra e i nuovi casi candidabili a impianto di CD sarebbero circa 400000 l'anno. I timori per le possibili implicazioni economiche di questo studio sono ancora più evidenziate dall'editoriale di accompagnamento di J. BIGGER [9] che rimarca come un più accurato screening dei candidati a impianto di CD in prevenzione primaria della morte improvvisa possa ridurre i costi, portando alla identificazione di soggetti a più alto rischio in grado di ottenere il maggior vantaggio dall'impianto di CD.

È difficile prevedere quale possa essere l'applicazione nella pratica clinica dello studio MADIT II. Si tratta comunque di uno studio importante i cui messaggi verranno verosimilmente tradotti in linee guida specifiche. Occorre peraltro riconoscere come sebbene esistano definite linee guida nell'impiego del CD [10, 11] risulta problematico definire quale è l'effettiva applicabilità di tali linee guida nella pratica clinica. Una serie di evidenze indirette suggerisce che perfino negli USA l'effettiva percentuale di impianti di CD è inferiore a quanto può essere calcolato sulla base di una serie di proiezioni e di dati di ospedalizzazioni [12]. Il problema della non aderenza alle linee guida può derivare da una serie di fattori culturali ma anche economici: in particolare uno studio inglese [13] dimostra come una stretta applicazione di criteri di impianto AVID [14] (prevenzione secondaria della morte improvvisa) risulterebbe in un'impressionante incremento dei costi derivanti dall'impianto di CD.

È pertanto evidente come il problema costo dei CD già sottolineato in passato e solo parzialmente ridotto dal calo dei costi negli ultimi anni risulta ulteriormente esasperato dalla possibilità che i risultati dello studio MADIT II portino a un marcato incremento del numero di impianti. Risulta pertanto indispensabile definire in modo corretto i termini di approccio alle problematiche economiche dei CD, tanto in prevenzione primaria che secondaria.

Valutazione del costo-efficacia dei defibrillatori: un tentativo di approccio al problema economico

Negli ultimi anni si è sviluppato in medicina la consapevolezza che l'impiego di terapie di alto costo rende necessario disporre di metodiche di analisi basate sul rapporto fra il costo di un trattamento e i benefici che può portare nel tempo, in termini di salute e ricadute economiche. Tali analisi, basate sul rapporto costo-efficacia e costo-beneficio sono state oggetto di una serie di approfondimenti e sono destinate a rappresentare uno degli approcci, anche da parte del medico, alle modalità di trattamento più attuali.

Scopo dell'analisi del costo-efficacia è valutare il costo di un trattamento in rapporto ai possibili benefici [15-18]. I costi di una terapia sono la somma dei costi diretti (costo iniziale, costo di

mantenimento e costi causati da effetti sfavorevoli o complicanze) e di costi indiretti a carico della comunità, dei pazienti o dei familiari. L'efficacia di un trattamento è definito dal numero medio di anni sopravvissuti grazie al trattamento eseguito. Normalmente, nel confronto fra due terapie viene effettuata un'analisi del costo-efficacia incrementale, confrontando il beneficio di un trattamento con quello di un altro trattamento standard.

Il costo-efficacia è solitamente espresso in dollari per anno di vita salvata (\$/YLS). Sulla base di dati della letteratura [18] è considerato vantaggioso se il rapporto costo-efficacia è compreso tra 0 e 20000 \$/YLS, conveniente se il costo-efficacia è compreso tra 20000 e 40000 \$/YLS, border-line se il costo-efficacia è compreso fra 40000 e 70000 \$/YLS, decisamente sfavorevole se il costo-efficacia è compreso tra 70000 e 100000 \$/YLS mentre è assolutamente sfavorevole per valori di costo-efficacia > 100000 \$/YLS.

Un'analisi dettagliata del costo-efficacia di differenti trattamenti in specifici sottogruppi di pazienti evidenzia come anche per trattamenti di utilizzo quotidiano quali la terapia antiipertensiva o la terapia ipolipemizzante, il costo per anno di vita salvata possa variare ampiamente in funzione delle caratteristiche della popolazione sottoposta al trattamento [19].

In particolare per la terapia antiipertensiva quanto per la terapia ipolipemizzante, l'attuazione del trattamento nei sottogruppi a rischio limitato condiziona un elevato costo-efficacia dei trattamenti in alcuni casi nettamente sfavorevoli [19]. Più recentemente numerosi studi hanno assunto come benchmark del costo-efficacia l'emodialisi ospedaliera che si associa a un costo-efficacia border-line di 40000-60000 \$/YLS [20, 21].

I dati relativi al costo-efficacia del CD sono stati inizialmente ottenuti da calcoli matematici e proiezioni basati su studi non randomizzati. Come illustrato in tabella 2, i valori di costo-efficacia erano pari a 17000 \$/YLS [22], 18100 \$/YLS [23], 21800 \$/YLS [24]. Da questi primi studi emergeva come l'impianto di CD senza studio elettrofisiologico fosse associato a un valore di costo-efficacia estremamente favorevole, pari a 14100 \$/YLS [23].

Uno studio recente basato sull'analisi di trial randomizzati ha mostrato che il costo-efficacia del CD risultava estremamente dipendente dalla riduzione di mortalità ottenuta, in particolare in confronto al trattamento con amiodarone. Il costo-efficacia era pari a 27300 \$/YLS se la riduzione del rischio di morte improvvisa era del 40% e saliva a 54000 \$/YLS se la riduzione del rischio della morte improvvisa era del 20% [25].

Nello studio MADIT I è stato eseguito uno studio di costo-efficacia, che ha costituito la prima valutazione di costo-efficacia relativa a un trial di prevenzione primaria della morte improvvisa con CD. La popolazione studiata era costituita da pazienti con cardiopatia ischemica, bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro ($\leq 35\%$) e tachicardie ventricolari non sostenute allo studio elettrofisiologico resistente alla procainamide. Il costo-ef-

Tabella 2. – Costo-efficacia dei defibrillatori impiantabili. Da G. BORIANI *et al.* [19], modificato

Autore, anno	Tipo di Studio	\$/YLS per anno
KUPPERMANN, 1990	Prevenzione secondaria (dati dal Medicare)	17100
LARSEN, 1992	Prevenzione secondaria (CD vs Amiodarone)	21000
KUPERSMITH, 1995	Prevenzione secondaria (CD vs terapia guidata dal SEF)	25700
	Prevenzione secondaria (senza SEF con FE Vsn > 40%)	14200
KUPERSMITH, 1995	Prevenzione secondaria	
	Con FE Vsn < 25%	44000
	Con FE VSn > 25%	27200
WEVER, 1996	Prevenzione secondaria (CD vs farmaci antiaritmici di classe III)	11315
OWENS, 1997	Prevenzione secondaria (CD vs amiodarone)	
	con riduzione di mortalità del 40%	27300
	con riduzione di mortalità del 20%	54000
LARSEN, 1997	Prevenzione secondaria (CD vs Amiodarone o Sotalolo nello studio AVID)	114917
	(costo per anno di vita salvata)	
MUSHLIN, 1998	Prevenzione primaria (studio MADIT)	27000
	con impianto transvenoso di CD	22800
	con durata del CD > 4 anni	12500
O'BRIEN & SHELDON, 2001	Prevenzione secondaria (studio CIDS)	
	(CD vs amiodarone per os)	138803
	con < 2 fattori di rischio	595828
	con ≥ 2 fattori di rischio	42377

Legenda: CD = cardioverter defibrillatore; FE Vsn= frazione di eiezione del ventricolo sinistro; \$/YLS = dollari per anno di vita salvata.

ficacia è risultato pari a 27000 \$/YLS e quindi, nel complesso, conveniente.

Come mostrato nella tabella 2, solo due studi prospettici hanno evidenziato valori di costo-efficacia non favorevoli per il CD. Questi studi erano lo studio AVID [26] e lo studio CIDS [27]; in questi studi coloro che beneficiavano maggiormente del CD erano i pazienti a maggiore compromissione della FE; i risultati di costo-efficacia risultavano stratificabili in funzione delle caratteristiche cliniche dei pazienti. In particolare nello studio CIDS, come riportato da SHELDON *et al.* [27] era possibile identificare dei fattori predittivi del beneficio in termini di sopravvivenza in pazienti sottoposti a impianto di CD: questi risultavano essere età > 70 anni, frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 35%, classe NYHA III. La presenza di almeno due dei fattori predittivi di beneficio del CD rendeva il costo per ogni anno di vita salvata pari a 42177 \$/YLS e pertanto più favorevole rispetto a quanto evidenziato nella totalità della popolazione.

I dati finora disponibili relativi alla valutazione del costo-efficacia dei CD hanno tuttavia una serie di limitazioni importanti: sono stati desunti da studi disegnati per una valutazione dell'efficacia e non disegnati per una valutazione del costo-efficacia. Pertanto nessuno degli studi è stato in grado di misurare il guadagno reale in termini di aspettativa di vita offerto dai CD; tutti gli studi hanno assunto che il beneficio del CD nella so-

pravvivenza si verificasse in periodo di follow-up nel complesso limitato, compreso tra 2 e 6 anni. Tutto ciò è importante nelle valutazioni del costo-efficacia in quanto introduce un bias importante in quanto l'elevato costo dell'acquisto del CD viene confrontato con solo parte del beneficio ottenibile in termini di sopravvivenza. Come rilevato da HLATKY e BIGGER [28] ciò porta a una generale sovrastima del costo efficacia del CD e una proiezione dei risultati di tutti i trials in termini di aspettativa di vita ottenibile con il CD, può portare a un valore di costo-efficacia pari a 31500 \$/YLS, pertanto in un range considerato a tutt'oggi accettabile per l'impiego di questi dispositivi nella pratica clinica.

Lo studio MADIT II: possibile implementazione di queste indicazioni nella pratica clinica

Lo studio MADIT II ha evidenziato che è possibile una strategia di prevenzione della morte improvvisa in pazienti con cardiopatia ischemica basata sull'identificazione dei soggetti a rischio sulla base di un numero limitato di elementi clinici, senza necessità di eseguire costosi screening basati sullo studio elettrofisiologico. Lo studio MADIT II ha evidenziato che pazienti con pregresso infarto miocardico, bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro (≤ 30%) possano beneficiare dell'impianto di CD con una riduzione del rischio di

mortalità nei 2 anni successivi pari al 31% [8]. I quesiti che apre lo studio MADIT II sono relativi alla possibilità di attuare nella pratica questa strategia di trattamento considerando che, in Italia, sulla base dei dati ISTAT del 2000, è stato calcolato che il numero di pazienti/anno con caratteristiche tipo MADIT II è pari a 5500 nuovi pazienti/anno [29].

È chiaro che la definizione di come attuare la strategia MADIT II deve essere affrontata a livello nazionale e nell'ambito di una strategia organica per affrontare il problema morte improvvisa a vari livelli. Tuttavia due modalità di approccio al problema appaiono delineabili in termini pratici. La prima, suggerita dagli Autori dello studio MADIT II si basa sulla possibilità che le dinamiche di mercato conducano in tempi più o meno brevi alla riduzione dei prezzi del CD. Tale possibilità non è al momento prevedibile, tuttavia è stato dimostrato come una riduzione del costo dei CD riduca favorevolmente il rapporto costo-efficacia [30]. L'altra strategia suggerita da Bigger sull'editoriale di accompagnamento allo studio MADIT II [9] si basa sull'identificazione di sottogruppi a più alto rischio nell'ambito della popolazione di interesse, in grado di ottenere maggiori benefici dall'impianto di un CD. A riguardo, sottolineiamo come sia stato recentemente comunicato, sulla base di analisi dei sottogruppi del MADIT II [31], che i pazienti con maggiore allargamento dell'intervallo QRS di base sono quelli che possono ottenere una riduzione del rischio di morte improvvisa pari al 50%, quindi mediamente superiore rispetto a quella della totalità della popolazione MADIT II.

Un'ulteriore possibilità per ridurre i costi di attuazione della strategia MADIT II è stata proposta da ZIPES, il quale ha suggerito l'impiego di CD con limitate capacità diagnostiche e terapeutiche, in grado di erogare un numero limitato di shocks (8-10 shocks) con il vantaggio di un costo più limitato (10-15000 \$ in USA). Tale proposta, è stata paragonata, in un brillante editoriale, all'acquisto di una Volkswagen invece di una Rolls-Royce [32]. Ciò può comunque sollevare remore e incertezze relativamente alla gestione clinica di questi pazienti in caso di storm aritmico, di shock inappropriati e, nel complesso, riguardo la effettiva sicurezza del dispositivo una volta erogato un determinato numero di shock. Tutto ciò dovrà essere valutato in dettaglio anche alla luce di eventuali necessità di sottoporre il paziente ad un up-grade ad CD più sofisticati con conseguente incremento dei costi.

In conclusione lo studio MADIT II pone nuovamente alla ribalta la necessità di affrontare il problema della prevenzione della morte improvvisa in modo organico, attuando la gamma completa di provvedimenti oggi disponibili per ridurre questo fenomeno. Nello studio MADIT II il numero di pazienti da trattare per salvare una vita era 11 in 3 anni e pertanto, di per sé, appare più favorevole rispetto ad altri trial, le cui indicazioni sono state accettate dalla comunità scientifica e tradotte in precise indicazioni terapeutiche. In particolare il numero di pazienti da trattare per salvare una vita nello studio SAVE era pari a 20 in 3 anni, nello

studio SOLVD pari a 22 in 4 anni, nello studio CIBIS II pari a 23 in un anno, nello studio MERIT-HF era pari a 26 in un anno e nello studio 4S era pari a 28 in 6 anni.

A queste valutazioni occorre tuttavia associare valutazioni economiche e di costo-efficacia a lungo termine che possono costituire una chiave di lettura più adeguata per valutare, in funzione degli standard economici di ogni nazione, la effettiva possibilità di attuare una strategia integrata e pianificata di prevenzione della morte improvvisa, basata anche sull'uso dei CD in prevenzione primaria, in sottogruppi selezionati di pazienti a elevato rischio di morte improvvisa.

Bibliografia

1. Camm AJ, Nisam S. – The utilization of the implantable defibrillator – a European enigma. *Eur Heart J* 2000; 21: 1998–2004.
2. Wilber DJ, Koll JG, Kapp DE. – What can we expect from prophylactic implantable cardioverter defibrillators? *Am J Cardiol* 1997; 80 (suppl. 5B): 20F–27F.
3. Domanski MJ, Zipes DP, Schron E. – Treatment of sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 95: 2694–2699.
4. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger L, et al. – The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 69: 250–258.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. – 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 (25): 1882–1890.
6. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. – Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312–322.
7. Moss AJ, Hall J, Cannom DS, et al. – Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. – Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.
9. Bigger JT. – Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346: 931–3.
10. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. – ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175–209.
11. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. – Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 16: 1374–1450.
12. Ruskin JN, Camm AJ, Zipes DP, et al. – Implantable cardioverter defibrillator utilization based on discharge diagnoses from Medicare and managed care patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 38–43.
13. Pathmanathan RK, Lau EW, Cooper J, et al. – Potential impact of Antiarrhythmic drugs versus implantable defibrillators on the management of ventricular arrhythmias: the Midlands trial of empirical amiodarone versus electrophysiologically guided intervention and cardioverter implant registry data. *Heart* 1998; 80: 68–70.

14. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–83.
15. Goldman L, Gordon DG, Rifkind BM, *et al.* – Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation* 1992; 85: 1960–1968.
16. Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Rovner D, *et al.* – Cost-effectiveness analysis in heart disease. Part II. Preventive therapies. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995; 37: 243–271.
17. Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Rovner D, *et al.* – Cost-effectiveness analysis in heart disease. Part III. Ischemia, congestive heart failure and arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995; 37: 307–346.
18. Kupersmith J. – Cost-effective strategies in cardiology. In: Hurst JW *et al.* The Heart. Arteries and veins. 9th edition. New York: Mc Graw Hill, 1998: 2557–2578.
19. Boriani G, Biffi M, Martignani C, *et al.* – Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *Eur Heart J* 2001; 22: 990–996.
20. Van Hout BA, Simoons ML. – Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J* 2001; 22: 751–61.
21. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. – Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001; 85: 539–543.
22. Saksena S, Madan N, Lewis C. – Implanted cardioverter defibrillators are preferable to drugs as primary therapy in sustained ventricular tachyarrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1996; 38: 445–454.
23. Kupersmith J, Hogan A, Guerrero P, *et al.* – Evaluating and improving the cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J* 1995; 130: 507–515.
24. Larsen GC, Manolis AS, Sonnenberg FA, *et al.* – Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator: effect of improved battery life and comparison with amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1323–1334.
25. Owens DK, Sanders GD, Harris RA, *et al.* – Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1997; 126: 1–12.
26. Larsen GC, McAnulty JH, Hallstrom A, *et al.* – Hospitalization charges in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial: the AVID economic analysis study (Abstr). *Circulation* 1997; 96 (Suppl 8): I-77.
27. Sheldon R, O'Brien BJ, Blackhouse G, *et al.* – Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: the Canadian implantable defibrillator study. *Circulation*. 2001; 104: 1622–1626.
28. Hlatky MA, Bigger T. – Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator? *Lancet* 2001; 357: 1817–1818.
29. Botto GL. – Comunicazione Congresso AIAC Aprile 2002, Bologna, Italia.
30. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, *et al.* – Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001; 135: 870–83.
31. Zareba W. – Late breaking clinical trials: Noninvasive Electrocardiology and Outcome in MADIT II Patients. NASPE 2002, 23rd Scientific Session, San Diego May 8-11, 2002. www.naspe.org.
32. Zipes DP. – Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Volkswagen or a Rolls Royce : how much will we pay to save a life? *Circulation* 2001; 103: 137–1374.



Maurizio Tettamanzi, *Semina* (2001)