Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD)

1. Introduzione

Definizione di morte cardiaca improvvisa
La morte cardiaca improvvisa (MCI) consiste in una morte naturale, preceduta da perdita improvvisa della conoscenza che si verifica entro 1 ora dall'inizio dei sintomi, in soggetti con o senza cardiopatia nota preesistente, ma in cui l'epoca e la modalità di morte sono imprevedibili[1,2].

Epidemiologia
E' una delle principali cause di morte in tutti i paesi industrializzati, con un indice di sopravvivenza agli eventi inferiore al 5% in Europa occidentale[3].
Circa l'80% degli episodi di morte cardiaca improvvisa sono causati da tachiaritmie ventricolari maligne, quali la tachicardia ventricolare sostenuta (SVT) e la fibrillazione ventricolare (VF), indotte da eventi ischemici acuti. La categoria più a rischio è costituita da coloro che hanno già subito un infarto miocardico.

2. Descrizione, funzionamento e indicazioni

L'ICD è costituito da un generatore impiantato sottocute e da uno o più elettrocateteri posizionati nelle camere cardiache, in grado di rilevare, interpretare e memorizzare l'attività elettrica intrinseca del cuore e, all'occorrenza, di erogare stimolazioni (terapia antibradicardica) o shock elettrici (terapia antitachicardica).
Il defibrillatore cardiaco impiantabile è l'unico device in grado di riconoscere una tachiaritmia ventricolare maligna e di erogare automaticamente una terapia elettrica immediata in pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa.
In base alle modalità di stimolazione, si distinguono ICD *monocamerali*, *bicamerali* e *biventricolari* (ICD tricamerali)[4].

I dispositivi **monocamerali**, i primi entrati in commercio ed ancora in uso, presentano un solo elettrodo impiantato nel ventricolo destro con funzioni di stimolazione e registrazione (pacing/sensing) dell'attività di una camera cardiaca.

I **bicamerali** richiedono l'impianto di due elettrodi uno in atrio ed uno in ventricolo e permettono la stimolazione, l'analisi e la classificazione del ritmo sia ventricolare che atriale. La presenza di un elettrocatetere in atrio destro consente di classificare con più precisione i ritmi cardiaci e, in alcuni modelli, di interrompere anche alcune forme di tachicardia sopraventricolare, quali ad esempio il flutter atriale.

I vari modelli prodotti dalle diverse ditte si differenziano tra loro sostanzialmente in base alla programmabilità, ad algoritmi e a parametri di stimolazione e di memorizzazione dei dati.

I **biventricolari** riuniscono in un unico device un pacemaker biventricolare con un defibrillatore. La funzione di pacemaker biventricolare si ottiene attraverso l'inserimento di un elettrodo in seno coronarico in grado di stimolare il ventricolo sinistro. In aggiunta ai 2 elettrodi standard presenti nell'atrio e ventricolo destri, permette la resincronizzazione atrio-ventricolare e tra ventricolo destro e ventricolo sinistro, con un miglioramento della funzione contrattile del cuore. Questi ICD trovano indicazione nella terapia dello scompenso cardiaco congestizio.

3. Terapie Alternative

Nel trattamento a lungo termine delle aritmie ventricolari trova indicazione la terapia farmacologia con antiaritmici di classe III, in particolar modo l'amiodarone, che risulta in grado di ridurre frequenza e durata degli episodi aritmici, ma non di interromperli.

4. Evidenze cliniche

Studi clinici pubblicati

In una revisione sistematica di 8 studi multicentrici, randomizzati e controllati il trattamento con ICD mono e bicamerali è stato indagato e confrontato con la terapia farmacologica antiaritmica, principalmente con l'amiodarone, nella prevenzione secondaria, ovvero in pazienti con anamnesi positiva per pregresso arresto cardiaco o per aritmie ventricolari maligne, e nella prevenzione primaria, in pazienti considerati ad alto rischio di morte improvvisa che non hanno avuto un documentato evento clinico.

In 4909 pazienti sono stati valutati gli effetti della terapia con ICD sulla mortalità totale, end-point primario, e sugli indici di morte cardiaca improvvisa[5].

La review ha evidenziato che l'impianto di un ICD riduce significativamente la mortalità totale rispetto alla terapia farmacologica (RR 0.74; IC95 %, 0.67-0.82).

Dall'analisi separata degli studi risulta che nella prevenzione secondaria l'uso degli ICD è associato ad una significativa riduzione della mortalità totale (di un terzo nei sopravvissuti ad arresto cardiaco), mentre nella prevenzione primaria i benefici dell'ICD sono risultati strettamente legati al rischio di base per morte cardiaca improvvisa.

Nei pazienti ad alto rischio che non hanno però ancora avuto un arresto (quali pazienti con patologia coronarica e grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra) la riduzione della mortalità è risultata simile a quella ottenuta nella prevenzione secondaria.

Non è stato evidenziato nessun impatto significativo sulla mortalità nei pazienti a basso rischio di morte cardiaca improvvisa, ovvero in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra ma senza patologia coronarica o aritmia ventricolare inducibile.

La review ha, inoltre, evidenziato come l'uso di ICD determini una significativa riduzione del rischio relativo di morte cardiaca improvvisa (RR 0.43; IC95%, 0.35-0.53), sia nella prevenzione primaria (RR 0.37; IC95%, 0.27-0.50) che nella secondaria (RR 0.50; IC95%, 0.38-0.66).

Non è stata evidenziata alcuna riduzione del rischio di morte non cardiaca (non aritmica) con l'uso dei defibrillatori impiantabili rispetto alla terapia farmacologica.

Nel 2003 è stata pubblicata su JAMA una metanalisi di quattro studi clinici controllati e randomizzati (trials CONTAK CD, InSync ICD, MUSTIC e MIRACLE), condotta su un totale di 1634 pazienti per determinare se la terapia di resincronizzazione cardiaca riduca la mortalità dovuta a scompenso cardiaco progressivo[6].

Negli studi i pazienti sono stati randomizzati a ricevere un defibrillatore-cardioverter impiantabile o un pacemaker in grado di erogare una resincronizzazione cardiaca grazie ad un elettrocatetere in seno coronarico attivo, oppure solo un ICD o un pacemaker con l'elettrocatetere in seno coronarico disattivato.

I risultati della metanalisi evidenziano che nei pazienti sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra la resincronizzazione cardiaca riduce la mortalità dovuta a scompenso cardiaco progressivo del 51% rispetto ai controlli (OR 0.49; IC95%, 0.25 – 0.93).

Viene inoltre evidenziata una riduzione delle ospedalizzazioni dovute a scompenso cardiaco del 29% (OR 0.71; IC95%, 0.53 – 0.96).

Non emerge invece alcun effetto significativo sulla mortalità non dovuta a scompenso cardiaco (OR 1.15; IC95%, 0.65-2.02).

La riduzione della mortalità da scompenso cardiaco progressivo in pazienti con disfunzione sintomatica ventricolare sinistra suggerisce che la terapia di resincronizzazione cardiaca possa avere un sostanziale impatto sul più comune meccanismo di morte tra i pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

Per valutare l'efficacia dell'uso preventivo di ICD biventricolari nel paziente con insufficienza cardiaca avanzata con severa disfunzione ventricolare sinistra o con cardiomiopatia non ischemica è stato condotto lo studio multicentrico controllato COMPANION[7].

Sono stati arruolati 1520 pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, causata da cardiomiopatia ischemica o non-ischemica, in classe NYHA[♥] III o IV e con un intervallo QRS di almeno 120 msec.

[♥] New York Heart Association

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con terapia medica ottimale (diuretici, ace-inibitori, beta-bloccanti e spironolattone) da sola o in associazione alla terapia di resincronizzazione con un pacemaker biventricolare o con un pacemaker-defibrillatore biventricolare (rapporto 1:2:2).
L'end point primario composito era rappresentato dalla mortalità o dalla ospedalizzazione per ogni causa, mentre l'end point secondario era la mortalità da ogni causa. E' stata inoltre analizzata a posteriori la morte o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari e per insufficienza cardiaca.
Rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica la resincronizzazione cardiaca sia con un pacemaker (HR 0.81; IC95%, 0.69-0.86; p=0.014), che con un pacemaker-defibrillatore (HR 0.80; 95% CI, 0.68-0.95; p=0.010) riduce di circa il 20% il rischio di morte o di ospedalizzazione da ogni causa (end point primario).
Rispetto al trattamento con terapia farmacologica, l'impianto di un ICD biventricolare riduce la mortalità totale (end-point secondario) del 36% (HR 0.64; IC95%, 0.48-0.86; p=0.003), mentre la resincronizzazione con pacemaker biventricolare riduce la mortalità da ogni causa del 24% (HR 0.76; IC95%, 0.58-1.01; p=0.059), anche se non in modo significativo.
Rispetto al trattamento con terapia farmacologica, il rischio combinato di morte o ospedalizzazione da insufficienza cardiaca viene ridotto del 34% dall'uso del pacemaker (p<0.002) e del 40% dall'uso dell'ICD biventricolare (p<0.001).
I risultati dello studio dimostrano che i pazienti con insufficienza cardiaca cronica, in fase avanzata e con intervallo QRS prolungato, possono trarre beneficio dalla resincronizzazione cardiaca, in particolare quando il pacemaker è associato ad un defibrillatore impiantabile che riduce significativamente il rischio combinato di morte e di ospedalizzazione da ogni causa.

Sono stati recentemente pubblicati sul NEJM i risultati dello studio randomizzato SCD-HeFT[8], che ha arruolato 2521 pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio in classe NYHA II o III e con frazione d'eiezione ventricolare sinistra non superiore al 35%. I pazienti, con un disegno a tre bracci paralleli, sono stati assegnati a terapia con ICD monocamerale (829), amiodarone (845) o placebo (847). Tutti i pazienti erano in trattamento con terapia farmacologica ottimale per la loro condizione. End-point primario dello studio era la mortalità da ogni causa.
Al reclutamento i pazienti presentavano una frazione d'eiezione ventricolare sinistra media del 25%; il 70% dei pazienti era in classe NYHA II e il rimanente 30% in classe III. Nel 52% dei pazienti la causa dello scompenso cardiaco era di natura ischemica, mentre nel 48% la causa non era di natura ischemica. Il follow-up medio è stato di 45.5 mesi.
Su un periodo di osservazione complessivo di 5 anni sono stati osservati 666 decessi: 244 (29%) nel gruppo placebo, 240 (28%) nel gruppo trattato con amiodarone e 182 (22%) nel gruppo trattato con ICD.
Il rischio di morte nel gruppo trattato con amiodarone non è risultato diverso in confronto al gruppo trattato con placebo (HR 1.06; IC97.5%, 0.86-1.30; P=0.53).
La terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile monocamerale, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione del rischio di morte del 23% (HR 0.77; IC97.5%, 0.62-0.96; P=0.007) e dopo 5 anni nella popolazione totale una riduzione assoluta della mortalità del 7.2%. I risultati non variavano a seconda che lo scompenso cardiaco fosse dovuto a cause ischemiche o non ischemiche, ma variavano in funzione della classe NYHA di appartenenza.

Linee Guida

Sulla base delle evidenze scientifiche pubblicate negli ultimi anni, si è verificato un ampliamento delle indicazioni all'impianto e l'American College of Cardiology e l'American Heart Association con l'equipe del North American Society of Pacing and Electrophysiology (ACC/AHA/NASPE) ha steso le linee guida per l'utilizzo corretto di questi dispositivi, definendo l'importanza di ciascuna raccomandazione sulla base delle evidenze scientifiche disponibili [9].
In classe I vengono inserite tutte le condizioni relative alla prevenzione secondaria: arresto cardiaco dovuto a tachicardia o fibrillazione ventricolari; tachicardia ventricolare, specialmente associata a disordine strutturale cardiaco; sincope ad eziologia indeterminata con VT sostenuta o VF, quando la terapia farmacologia è inefficace, non tollerata o controindicata.

Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il livello di evidenza maggiore è riservato alla tachicardia non-sostenuta in pazienti con coronaropatia, pregresso MI, disfunzione ventricolare sinistra, tachiaritmie inducibili, non controllabili con farmaci antiaritmici.

La tabella 1 riporta le raccomandazioni/controindicazioni con i rispettivi livelli di evidenza.

Tabella 1: Linee guida per l'impianto di ICD (ACC/AHA/NASPE)

CLASSE*	CONDIZIONI
Prevenzione Secondaria	
I	Arresto cardiaco dovuto a VF o VT (livello di evidenza A)
	VT spontanea sostenuta associata a disordine strutturale cardiaco (livello evidenza B)
	Sincope ad eziologia indeterminata con VT sostenuta clinicamente rilevante, emodinamicamente significativa o VF inducibile in corso di esami elettrofisiologici, quando la terapia farmacologia è inefficace, non tollerata o controindicata (livello di evidenza B)
	VT spontanea sostenuta non associata a disordine strutturale cardiaco e non sensibile ad altri trattamenti (livello di evidenza C)
Prevenzione Primaria	
I	VT non-sostenuta in pazienti con coronaropatia, pregresso MI, disfunzione LV, VF inducibile o VT sostenuta in corso di esame elettrofisiologico, non controllabili con farmaci antiaritmici di classe I (livello di evidenza A)
IIa	Pazienti con EF ventricolare sx ≤30 %, ad almeno 1 mese da un MI e 3 mesi da un CABG (livello di evidenza B)
IIb	Condizioni familiari o ereditarie ad elevato rischio di VT maligne, come la sindrome del QT lungo o la cardiomiopatia ipertrofica (livello di evidenza B)
	Sincope di origine inspiegata o familiarità con inspiegata morte cardiaca improvvisa associata a blocco branca dx del fascio di His, tipico o atipico, e elevazione del segmento ST (S.Brugada) (livello evidenza C)
Controindicazioni	
III	Sincope ad eziologia indeterminata in assenza di disordine strutturale cardiaco e VT inducibile
	VT o VF continue
	VT o VF trattabili chirurgicamente o reversibili
	Disturbi psichiatrici potenzialmente aggravabili dall'impianto del device o che possono precludere la possibilità di un follow-up sistematico
	Malattie terminali con aspettativa di vita <6 mesi
	Pazienti in classe IV NYHA con scompenso cardiaco congestizio refrattario ai farmaci e non candidati a trapianto cardiaco
	Pazienti coronaropatici con disfunzione LV e durata del QRS prolungata in assenza di VT sostenuta spontanea o inducibile o VT non sostenuta che devono essere sottoposti a CABG

VT: tachicardia ventricolare, **VF**: fibrillazione ventricolare, **MI**: infarto miocardico, **LV**: ventricolo sx, **EF**: frazione di eiezione, **CABG**: bypass coronarico, **NYHA**: New York Heart Association.

Livello di evidenza - Fonte di evidenza
A: Dati derivati da molteplici studi clinici randomizzati
B: Dati derivati da un singolo studio randomizzato o da studi clinici non randomizzati
C: Opinione degli esperti

* Classe di raccomandazione: nella classe I vengono comprese le condizioni per le quali c'è evidenza e/o generale accordo sull'efficacia o sull'utilità della procedura o del trattamento. La classe II comprende condizioni per le quali ci sono prove contraddittorie e/o divergenza di opinioni sull'utilità o sull'efficacia. Nella classe III vengono comprese le condizioni per le quali c'è evidenza e/o generale accordo che la procedura o il trattamento non sia efficace ed utile, in alcuni casi dannoso.

Anche il National Institute for Clinical Excellence (NICE), sulla base delle evidenze cliniche pubblicate, ha realizzato una guida per l'impianto di ICD, che sostanzialmente non si discosta dalle linee guida americane[2].

5. Rischi e complicanze

L'impianto transvenoso dell'ICD ha determinato una riduzione dell'incidenza di complicanze chirurgiche e della mortalità (<1%) rispetto all'approccio traumatizzante della toracotomia. Tuttavia sono comunque possibili alcune complicanze chirurgiche correlate con la procedura o tardive.
Il dislocamento degli elettrocateteri, la più frequente complicanza chirurgica, si presenta con una frequenza che oscilla tra l'1% e il 10%, mentre l'infezione post-impianto tra lo 0.8% e il 4% dei casi.
L'ICD può essere responsabile di tachiaritmie ventricolari e fibrillazioni atriali, che possono determinare una serie di ulteriori e spiacevoli shocks.
Altri eventi avversi riguardano sanguinamenti, ematomi, eventi tromboembolici, e rare perforazioni cardiache durante l'introduzione dell'elettrocatetere (<1%).
Il malfunzionamento del device, provocato dalla rottura dei cateteri, comporta un'irregolare funzionamento dell'ICD con mancato riconoscimento delle aritmie e/o mancata erogazione della terapia, o viceversa shock inappropriato in assenza di aritmia.
Sono stati segnalati in portatori di ICD impatto psicologico negativo dovuto agli shock ricevuti e riduzioni delle capacità fisiche e mentali con aumento dell'ansia.

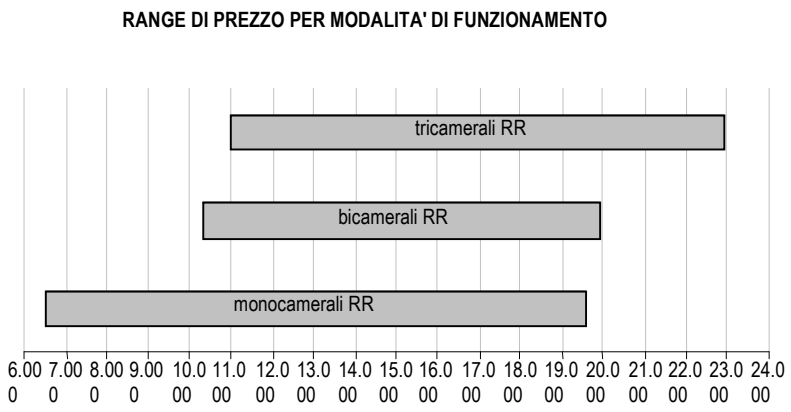
6. Analisi Costo/efficacia

Prezzo dell'ICD in un campione di ospedali italiani
I prezzi dei defibrillatori comprensivi di elettrocatetere, suddivisi per tipologia e derivati dai dati di acquisto del 2004 di un campione di 30 ospedali italiani, sono riportati nella tabella seguente:

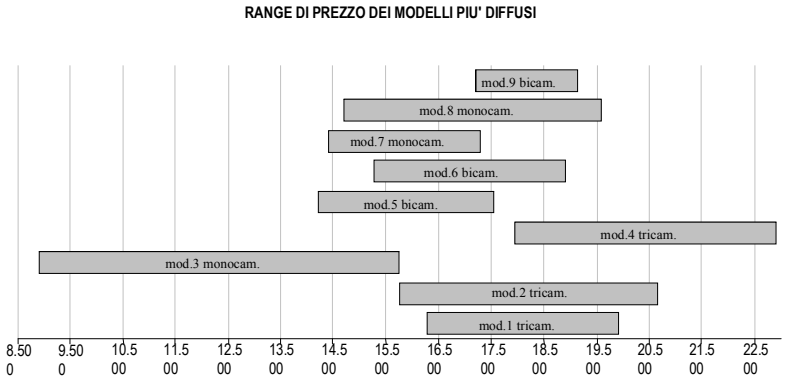
	prezzo minimo	prezzo massimo	prezzo medio	deviazione standard
monocamerali RR	6500	19605	13223	3454
Bicamerali RR	10329	19927	16238	2413
Tricamerali RR	11000	22931	18232	2240

** il prezzo medio è calcolato come media tra i prezzi risultanti dagli ordini di acquisto. Valori espressi in Euro.*

Si evidenzia di seguito graficamente (prezzi espressi in Euro x 1000) la variabilità riscontrata e l'ampia sovrapposizione di fasce di prezzo fra gli ICD di tipologia diversa:



Oltre a ciò, dai dati elaborati (vedi figura sotto riportata) emerge una notevole variabilità dei prezzi per identici modelli di ICD.



Per quanto sopra si impone la necessità di un'analisi più approfondita sugli aspetti prestazionali, tecnologici e di mercato che originano la situazione evidenziata.

Studi di farmacoeconomia pubblicati

Numerose analisi costo-efficacia hanno valutato il profilo farmacoeconomico dei defibrillatori sia nella prevenzione primaria sia in quella secondaria.[10-15]
In particolare dalla review di Spath e O'Brien[16] relativa al confronto tra ICD e terapia medica in pazienti ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa emerge che il costo per anno di vita guadagnato è compreso tra 44000 dollari e 144000 dollari. Un range altrettanto ampio del rapporto di costo-efficacia è stato stimato anche in un'analisi recentemente pubblicata da Nichol et al.[17] In questo studio si calcola che il costo per QALY guadagnato di un ICD rispetto a terapia farmacologica varia da 79000 dollari a 156000 dollari (QALY = quality-adjusted life year, cioè anno di vita aggiustato per la qualità della vita). Questa ampia variazione del valore del costo per anno di vita guadagnato rispecchia soprattutto la variabilità delle condizioni dei pazienti sottoposti all'impianto di ICD. In particolare, nei pazienti a più alto rischio di morte il beneficio della terapia con ICD è maggiore, quindi il rapporto di costo-efficacia è più favorevole mentre nei pazienti con rischio di morte più basso che traggono un beneficio inferiore dalla terapia con ICD, il rapporto di costo-efficacia è più alto quindi meno favorevole.

Calcolo del prezzo "suggerito" per gli ICD sulla base del criterio costo-efficacia

In questa sezione la metodologia dell'analisi costo-efficacia viene usata per convertire il beneficio clinico dell'intervento innovativo in un controvalore economico che può essere utilizzato per la stima del prezzo riconoscibile all'intervento stesso.[18,19] Questa metodologia rappresenta un "modello di prezzatura" potenzialmente utile per stabilire alcune linee-guida preliminari che consentano di gestire la prezzatura dei prodotti innovativi attraverso la valorizzazione del beneficio clinico.
Sulla base di questo metodo, il prezzo per gli ICD viene calcolato a partire dai dati di beneficio clinico apportati dall'ICD sia nella prevenzione primaria che nella prevenzione secondaria.
Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, tra gli studi riportati nella review di Ezekowitz et al.[5], lo studio MADIT II[20] (che ha utilizzato defibrillatori monocamerali e bicamerali) ha documentato un beneficio clinico, in termini di sopravvivenza, sovrapponibile al risultato metanalitico della review stessa. Questo studio è ben rappresentativo del beneficio apportato dall'ICD ed è stato quindi utilizzato come fonte dei dati clinici per il calcolo del guadagno di sopravvivenza. In particolare

Burchini et al.[21] e Rahimtoola et al.[22] utilizzando i dati dello studio MADIT II[20] hanno stimato un guadagno medio di sopravvivenza apportato dal defibrillatore rispetto alla terapia antiaritmica pari a circa 2 mesi per paziente. Tale valore è stato calcolato considerando un orizzonte temporale di 4 anni, sia perché i dati clinici sono "reali" fino a 3-4 anni, sia perché il defibrillatore svolge il suo effetto clinico fino a 4 anni, poi deve essere sostituito.
Per quanto riguarda la prevenzione primaria, l'efficacia dell'ICD verso la terapia medica è stata recentemente valutata nello studio di Bristow et al.[7] che ha considerato l'impiego dei defibrillatori biventricolari e nello studio di Bardy et al.[8] che ha valutato l'efficacia dei defibrillatori monocamerali.
Utilizzando i dati di sopravvivenza di Bristow et al.[7] e considerando un orizzonte temporale di 3 anni è possibile calcolare un guadagno medio di sopravvivenza apportato dall'ICD rispetto alla terapia medica pari a 2.1 mese per paziente.[22] Un guadagno medio di sopravvivenza dell'ICD rispetto ad amiodarone di 2.4 mesi per paziente si ottiene invece se si utilizzano i dati clinici di Bardy et al.[8] con un orizzonte temporale di 5 anni.[23]
Dai dati sopra riportati riguardanti l'analisi del beneficio clinico apportato dall'ICD si osserva che si ottengono stime simili in termini di guadagno di sopravvivenza sia per la prevenzione primaria che per quella secondaria e sia per il tipo di ICD utilizzato (monocamerale, bicamerale oppure biventricolare). Come conseguenza di ciò sarà possibile calcolare un unico prezzo "suggerito" per gli ICD.
In particolare, se si valorizzano i valori di guadagno di sopravvivenza compresi tra 2 e 2.4 mesi per paziente nella misura di 5000 Euro per mese guadagnato[18,19], il prezzo che può essere "suggerito" per un ICD è compreso tra 10000 e 12000 Euro.

7. Conclusioni

Gli ICD sono dispositivi medici il cui impianto è notevolmente aumentato in questi ultimi anni a causa del loro maggiore utilizzo nella prevenzione primaria. Nel 2003, secondo i dati del registro italiano dei defibrillatori[24], il numero totale degli impianti di ICD è stato di 5249 ossia il 44% in piu' rispetto al numero di ICD impiantati nell'anno precedente.
Alla luce di questo incremento si raccomanda di ottimizzare l'efficacia degli interventi riservando l'impianto di ICD ai candidati con la maggiore/meglio documentata probabilità di beneficio, come riportato dalle linee guida citate al paragrafo 4.
Come precedentemente riportato il prezzo "reale" degli ICD calcolato come media di prezzi di un campione di ospedali italiani, pur nell'ambito dello stesso tipo di ICD (monocamerale, bicamerale e biventricolare), varia notevolmente da un ospedale ad un altro.
Il prezzo "suggerito" per un ICD sulla base del criterio costo-efficacia è compreso fra 10000 e 12000 Euro e orientativamente corrisponde al prezzo "reale" minimo degli ICD il cui range è compreso tra 6500 e 11000 Euro.
Queste valutazioni potrebbero rappresentare un primo elemento a supporto delle decisioni clinico-gestionali dei singoli Ospedali nell'ambito della programmazione annuale di acquisto degli ICD (quantità e costo).

Bibliografia

1. Adornato E. Il Cardioverter defibrillatore impiantabile. Tecnologia e clinica. Edizioni Luigi Pozzi, 2000
2. http://www.nice.org.uk. Guidance on the use of implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias.
3. Vreede-Swagemakers JJ et al. J Am Coll Cardiol, 1997; 30:1500-1505
4. Gabrielli L. Elettrostimolazione cardiaca. Volume II. Edizione Grafiche Manfredi. 2003
5. Ezekowitz JA et al. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine, 2003;138:445-452

6. Bradley DJ et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2003;289:730-740
7. Bristow MR et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med, 2004;350(21):2140-50.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer LD et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med, 2005;352:225-37
9. http://www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf
10. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther, 2004 Mar;18(2):161-70.
11. Hlatky MA, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. Card Electrophysiol Rev, 2003;7(4):479-82.
12. Lynd LD, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator: a review of current evidence. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003;14(9 Suppl):S99-103
13. Larsen G, Hallstrom A, McAnulty J, Pinski S, Olarte A et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. Circulation, 2002;30;105(17):2049-57
14. Morgan JM. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002;13(1 Suppl):S114-7.
15. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, McDonald KM, Heidenreich PA et al. Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. Ann Intern Med, 2001;20;135(10):870-83.
16. Spath MA, O'Brien BJ. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy versus drug therapy for patients at high risk of sudden cardiac death. Pharmacoeconomics, 2002;20(11):727-38.
17. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med, 2004;7;141(5):343-51.
18. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. Pharmacoeconomics Italian Research Articles, 2003;5:53-67.
19. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. Heart, 2005 May 12 [Epub ahead of print]
20. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002;346(12):877-83.
21. Burchini G, Orsi C, Santarlasci B, Messori A. Excessive price of implanted defibrillators. http://bmj.com/cgi/eletters/325/7372/1050#78814, 16 Oct 2004.
22. Rahimtoola SH. Food for afterthought: reflections from 2 implantable cardioverter defibrillator trials. Arch Intern Med, 2004;164(17):1835-9.
23. Santarlasci B, Trippoli S, Messori A**.** Valuing clinical benefits: different price estimates for ICDs**.** http://bmj.com/cgi/eletters/325/7372/1050#107375, 20 May 2005
24. GIAC. Registro Italiano Defibrillatori. Allegato al Volume 7. Numero 2. Giugno 2004. pag.22