

Antonio De Simone<sup>1</sup>, Catello Longobardi<sup>2</sup>, Catello Spera<sup>3</sup>,  
Giuseppe D'Ambrosio<sup>3</sup>, Stefano Messina<sup>4</sup>, Giovanni Napolitano<sup>5</sup>,  
Carlo D'Agostino<sup>6</sup>, Michele Palella<sup>6</sup>, Vincenzo La Rocca<sup>1</sup>,  
Luca Prato<sup>7</sup>, Giuseppe Stabile<sup>8</sup>



# Ruolo del defibrillatore impiantabile nella prevenzione primaria della morte improvvisa

## Riassunto

**Scopo dello studio.** Dati limitati sono disponibili sull'incidenza e il tipo di interventi appropriati o meno dell'ICD in prevenzione primaria. Scopo del nostro studio è valutare il numero e il tipo di interventi del defibrillatore impiantato in prevenzione primaria.

**Pazienti e metodo.** Abbiamo retrospettivamente selezionato e analizzato i dati di 76 pazienti (maschi 86%, età media  $66 \pm 11$  anni, cardiopatia ischemica 62%, cardiomiopatia dilatativa idiopatica 38%) con depressa funzione del ventricolo sinistro, sottoposti a impianto in prevenzione primaria di ICD monocamerale, bicamerale e biventricolare, come da linee guida. L'ICD è stato programmato con 2 zone di riconoscimento standard: una zona (TV) per le tachicardie ventricolari con una finestra tra 160 e 200 bpm e una zona (FV) per la fibrillazione ventricolare con una finestra  $> 200$  bpm; le terapie di shock sono state programmate in entrambe le zone alla massima energia (31 Joule), nella zona di TV è stata programmata anche terapia anti-tachicardica (ATP).

**Risultati.** A un follow-up medio di  $21,2 \pm 10,7$  mesi si sono verificate aritmie nel 35% dei pz (TV nel 27,6% e FV nel 18,4% dei casi). Non è stata riscontrata nessuna differenza statistica-

mente significativa tra le percentuali di intervento del dispositivo nei vari sottogruppi a eccezione fatta per i pazienti non ischemici che ricevono più interventi in zona TV rispetto ai pazienti ischemici (37,5% vs 20,4%,  $p=0,03$ ).  
**Conclusioni.** Alla luce dei nostri risultati si evince che anche in prevenzione primaria il rischio aritmico risulta essere elevato. Il numero di episodi di TV è maggiore nei pazienti con cardiopatia non ischemica rispetto a quelli con cardiopatia ischemica.

**Parole chiave:** prevenzione primaria, morte improvvisa, aritmie ventricolari, interventi dei defibrillatori.

## SUMMARY

**Study aim.** The objective is to assess the rate of appropriate ICD interventions in primary prevention.

**Methods.** Seventy six patients (male 86%, mean age  $66 \pm 11$  years, ischemic (CAD) 62%, idiopathic dilated cardiomyopathy (NO-CAD) 38%) received an ICD due to LVEF  $< 35\%$ . ICD were programmed with Ventricular Tachycardia (VT) and Ventricular Fibrillation (VF) (160-200 and  $>200$  bpm) zones. Shock therapy was programmed in VF and VT zones and anti-tachy pacing only in VT zone.

**Results.** At  $21,2 \pm 10,7$  months median follow-up an appropriate ICD intervention was reported in 35% of patients (27,6% in VT and 18,4% in VF zone). No statistical significance difference has been observed for overall checked parameters although in VT appropriate interventions a highest rate has been discovered for NO-CAD group compared with CAD (37,5% vs 20,4%  $p=0,03$ ).

**Conclusion.** In primary prevention arrhythmia risk is high for patients. The NO-CAD patients received similar number of ICD interventions such as CAD patients, but much more therapies in VT zone.

**Key words:** primary prevention, sudden death, ventricular arrhythmias, ICD interventions.



<sup>1</sup>Casa di cura "S. Michele", Maddaloni (CE)

<sup>2</sup>Ospedale S. Leonardo, Castellammare di Stabia (NA)

<sup>3</sup>UOC Presidio Ospedaliero, Sarno (SA)

<sup>4</sup>Villa Malta, Sarno (SA)

<sup>5</sup>Ospedale San Giuliano, Giugliano (NA)

<sup>6</sup>Ospedale Di Venere, Bari

<sup>7</sup>Boston Scientific Italia

<sup>8</sup>Clinica Mediterranea, Napoli

## Introduzione

Nel decennio scorso numerosi studi hanno dimostrato che il defibrillatore impiantabile è in grado di ridurre la mortalità totale e improvvisa nei pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco tachiaritmico sia quando utilizzato in prevenzione secondaria<sup>1-3</sup> sia in prevenzione primaria in soggetti accuratamente selezionati.<sup>4-6</sup> Più di recente tre ampi studi (MADIT-II, COMPANION e SCD-HeFT)<sup>7-9</sup> hanno dimostrato l'efficacia del defibrillatore in prevenzione primaria anche in pazienti selezionati solo sulla base della presenza di grave disfunzione ventricolare sinistra. Sebbene altri studi (DEFINITE, CAT, AMIOVIRT)<sup>10-12</sup> non abbiano confermato tali risultati, l'orientamento delle attuali linee guida internazionali e nazionali è di porre indicazione all'impianto di un defibrillatore nei pazienti con cardiopatia e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)  $\leq 30\%$ , almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico acuto (linee guida American College of Cardiology/ American Heart Association – ACC/AHA: classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) e di considerare "ragionevole" l'indicazione all'impianto anche nei pazienti con FEVS compresa tra 31 e 36% (linee guida Società Europea di Cardiologia – ESC: classe di raccomandazione I, livello di evidenza A; linee guida ACC/AHA e Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione – AIAC: classe di raccomandazione II, livello di evidenza B).<sup>13-15</sup> Dati limitati sono disponibili sull'incidenza e il tipo di interventi appropriati o meno del defibrillatore in prevenzione primaria.

Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare il numero e il tipo di interventi del defibrillatore impiantato in 81 pazienti in prevenzione primaria.

## Metodi

Abbiamo retrospettivamente selezionato 81 pazienti e analizzato i dati dei 76 pazienti in

vita (maschi 86%, età media  $66 \pm 11$  anni, cardiopatia ischemica 62%, cardiomiopatia dilatativa primitiva 38%) con depressa funzione del ventricolo sinistro, sottoposti a impianto di defibrillatore monocamerale, bicamerale e biventricolare, come da linee guida. Durante il follow-up cinque pazienti sono deceduti (2 per evoluzione dello scompenso, 2 per patologie respiratorie, 1 per altre cause).

Le caratteristiche dei pazienti sono elencate nella tabella (Tab. I).

Il defibrillatore è stato programmato con 2 zone di riconoscimento standard: una zona (TV) per le tachicardie ventricolari con una finestra tra 160 e 200 bpm e una zona (FV) per la fibrillazione ventricolare con una finestra  $> 200$  bpm. Le terapie di shock sono state programmate in entrambe le zone alla massima energia (31 Joule), nella zona di TV è stata programmata anche terapia anti-tachicardica (ATP), empiricamente, secondo protocollo di Schaumann (16).

Tutti i pazienti sia all'impianto che durante il follow-up hanno ricevuto la terapia farmacologica massimale tollerata (Tab. I).

Abbiamo analizzato retrospettivamente il numero e il tipo di episodi aritmici rilevati dal dispositivo in un follow-up medio di  $21,2 \pm 10,7$  mesi.

**TABELLA I.**  
Caratteristiche cliniche della popolazione all'impianto

Maschi (%)	86
Età (anni)	$65,8 \pm 11,2$
FEVS (%)	$28,5 \pm 4$
Classe NYHA (%) (I/II/III/IV)	3/22/69/6
CAD (%)	62
FA (%)	14,5
Dispositivi Biventricolari (%)	30
<b>Terapia Farmacologia</b>	
Diuretici	95%
Digitale	20%
ACE inibitori o sartani	82%
$\beta$ -bloccanti	22%
Amiodarone	48%

CAD: cardiomiopatia ischemica, FEVS: frazione di eiezione ventricolo sinistro, FA: fibrillazione atriale.

## Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard o con mediana e intervalli interquartili, le variabili categoriche sono espresso mediante percentuali. Le differenze tra le medie sono state comparate mediante il test t. Le differenze tra proporzioni sono state comparate mediante i test Chi-quadro (Pearson, Yates o Mc Nemar in base alla necessità). La frequenza di interventi nel tempo è stata sintetizzata mediante la costruzione delle curve Kaplan-Meier, la distribuzione dei sottogruppi è stata comparata mediante il test log-rank. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato significativo per tutti i test. Tutte le analisi sono state effettuate mediante il software STATISTICA (versione 7.1, Stata Soft Italia srl).

## Risultati

Durante un follow-up medio di  $21,2 \pm 10,7$  mesi si sono registrate un totale di 208 aritmie ventricolari spontanee, 187 in zona TV e 41 in zona FV. Il 90,5% delle aritmie in zona TV sono state efficacemente trattate con una o più terapie ATP, nei rimanenti casi l'ATP è risultato inefficace o ha accelerato l'aritmia, in queste situazioni uno shock ha ristabilito il ritmo sinusale. La quasi totalità delle aritmie in zona FV ha richiesto un singolo shock, solo in un paziente sono stati necessari in totale tre shock alla massima energia per ripristinare il ritmo sinusale. Le 187 aritmie in zona TV si sono avute in 21 pazienti (27,6% della popolazione), la metà di questi ha sperimentato un solo evento mentre solo il 25% di questi ha avuto più di 5 eventi aritmici. Analogamente le 41 aritmie registrate in zona FV sono state documentate in 14 pazienti (il 18,4% della popolazione), la metà di questi ha avuto un solo evento e circa il 20% dei pazienti con più 5 eventi. Durante il periodo di follow-up un totale di 29 (38,2%) pazienti hanno sperimentato almeno un intervento appropriato del defibrillatore, di questi 6 (8%) pazien-

ti hanno ricevuto interventi appropriati sia in zona TV che FV. Circa l'80% dei pazienti con aritmie ventricolari, opportunamente riconosciute e trattate dal dispositivo, riceve il primo intervento nel primo anno di follow-up, il 45% dei pazienti entro i primi 6 mesi.

Gli interventi appropriati dei defibrillatori sono stati poi valutati in alcuni sottogruppi definiti da parametri clinici e strumentali (classe funzionale NYHA, età, CAD, FA, sesso, FE) valutati all'impianto. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa tra le percentuali di intervento del dispositivo nei vari sottogruppi a eccezione fatta per i pazienti non ischemici che ricevono più interventi in zona TV rispetto ai pazienti ischemici (37,5% vs 20,4%,  $p=0,03$ ). Nella Figura 1 sono riportati nel dettaglio i risultati delle analisi effettuate sui sottogruppi di pazienti ischemici (CAD) e non ischemici (NO CAD) separatamente per le zone TV e FV, si evince come in zona FV la percentuale di pazienti che riceve almeno un intervento appropriato è equamente distribuita tra ischemici e non, mentre in zona TV la percentuale di pazienti non ischemici con intervento del defibrillatore è statisticamente superiore.

Un totale di 13 (17%) pazienti ha ricevuto uno o più interventi inappropriati, 4 pazienti sia in zona TV che FV, 3 solo in zona FV e i rimanenti 6 solo in zona TV.

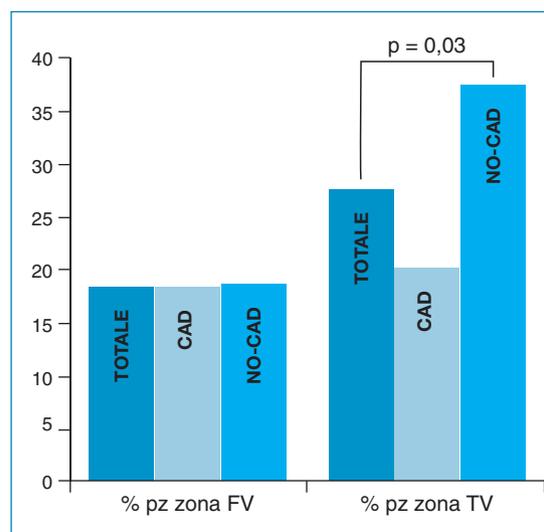


Figura 1.

Percentuale di pazienti con almeno un intervento appropriato.

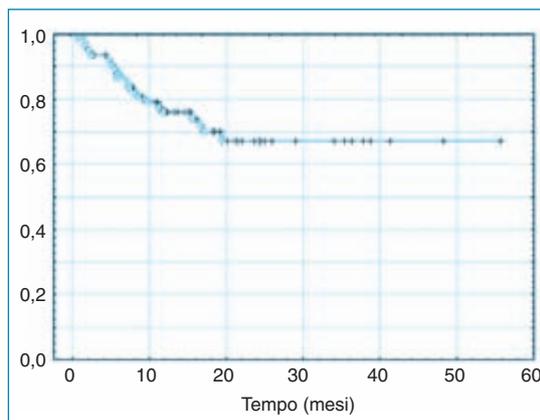
Le cause di shock inappropriato in zona TV sono state: fibrillazione atriale nel 54% dei casi, tachiaritmie sopraventricolari nel 36% dei casi, 5% dei casi per aritmie sinusali opportunamente riconosciute ma con superamento dei criteri di riconoscimento e "oversensing" nel 5% dei casi (in un solo paziente). In zona FV tutti gli shock inappropriati si sono avuti per FA ad alta risposta.

Nelle Figure 2 e 3 vi sono le curve Kaplan-Meier che riportano nel tempo la percentuale di pazienti libera da eventi aritmici nelle zone TV e FV, infine nella Figura 4 la stessa tipologia di curve è ricavata per i pazienti ischemici e non ischemici relativamente agli interventi in zona TV per i quali si raggiunge una differenza statisticamente significativa (test log-rank  $p=0,01$ ).

## Discussione

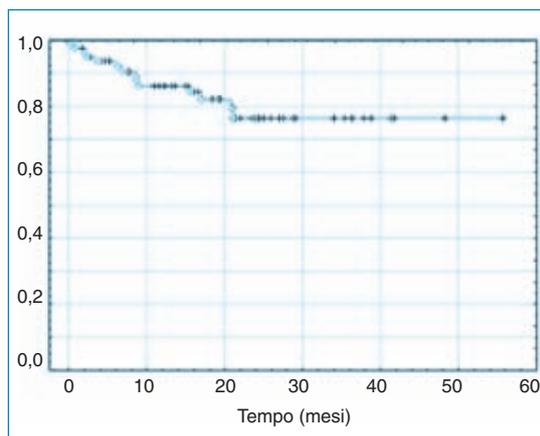
Il nostro studio conferma il potenziale beneficio dell'ICD in prevenzione primaria.

Più del 35% dei pazienti ha ricevuto un intervento salvavita del dispositivo durante il follow-up. I pazienti con cardiopatia ischemica hanno avuto un numero maggiore di episodi trattati come FV, mentre quelli con cardiopatia idiopatica un maggior numero di episodi di TV. Una possibile spiegazione potrebbe essere che la presenza di cicatrice miocardica estesa o di ischemia miocardica silente funga da trigger per gli episodi aritmici maggiori, mentre il "disarray" dovuto alla cardiomiopatia dilatativa idiopatica favorisca l'instaurarsi di circuiti di rientro aritmico. Dato di rilievo che emerge dallo studio è la notevole efficacia (91%) dell'ATP di interrompere le TV. Dato importante, in quanto, la terapia con ATP è una terapia indolore per il paziente che spesso risulta essere durante l'episodio completamente asintomatico o avverte solo una leggera palpitazione e di conseguenza gli viene risparmiato il "trauma" dello shock in condizione di relativo benessere. Infatti, è noto che le TV vengono per lo più ben tollerate dai pazienti e quindi in caso di ineffi-



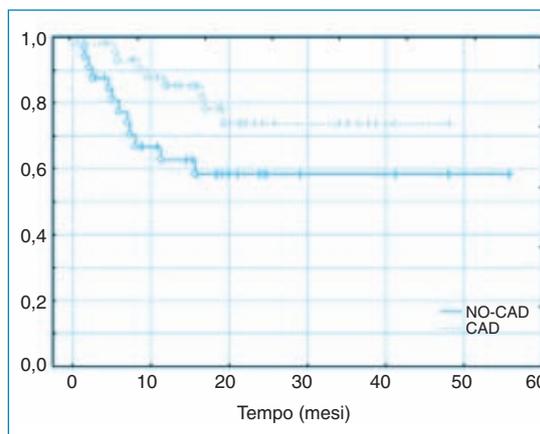
**Figura 2.**

Curva Kaplan-Meier zona TV.



**Figura 3.**

Curva Kaplan-Meier zona FV.



**Figura 4.**

Curve Kaplan-Meier. Ischemici (CAD)-non ischemici (NO CAD). Test log-rank:  $p = 0,01$ .

cazia dell'ATP lo shock giunge come un fulmine a ciel sereno determinando nella maggior parte dei pazienti un forte trauma psicologico.<sup>16</sup> D'altra parte, purtroppo, si sono verificati numerosi (22%) episodi di terapia inappropriata dovuta a fibrillazione atriale o aritmie sopraventricolari. Questo aspetto risulta di particolare interesse per l'impatto prevalentemente psicologico che può avere sul paziente. Pertanto è di fondamentale importanza cercare di ridurre quanto più possibile tali episodi sia con modifiche della programmazione del dispositivo sia con interventi sulla terapia farmacologica. La frequenza di episodi del nostro studio si avvicina a quella dei due maggiori e più recenti studi in prevenzione primaria sull'impianto di defibrillatore.<sup>17</sup> Nel MADIT-II, che ha randomizzato pazienti con pregresso IM e FE  $\leq$  30% in un braccio con trattamento farmacologico e uno con defibrillatore, la frequenza di interventi appropriati del dispositivo è stata del 22% durante un follow-up medio di 20 mesi.<sup>7</sup> Allo stesso modo lo studio SCD-HeFT, che ha randomizzato pazienti con FE  $\leq$  35% (di cui il 52% con cardiopatia ischemica) a defibrillatore, amiodarone o solo terapia medica convenzionale, la frequenza di terapie appropriate del defibrillatore in un follow-up medio di 45 mesi è stata del 22%.<sup>9</sup> Il maggior rischio di eventi aritmici post-impianto si è verificato nei primi 12 mesi per poi stabilizzarsi. Purtroppo a oggi non sono presenti studi in letteratura che abbiano analizzato e dato una spiegazione a tale tipo di fenomeno.<sup>18-20</sup> A tutt'oggi la stratificazione del rischio aritmico risulta essere un problema di grande attualità e sempre oggetto di accesi dibattiti. Infatti, se è vero che le attuali linee guida riconoscono come principale fattore di rischio la depressa funzione del ventricolo sinistro, e come evidenziato anche nel nostro studio un'alta percentuale di pazienti riceve un intervento in prevenzione primaria del dispositivo è pur vero che circa il 65% dei pazienti portatori di defibrillatori non andrà mai incontro ad aritmie potenzialmente pericolose per la vita e quindi a interventi del dispositivo. Risulta evidente da queste considerazioni l'impellen-

te necessità di ulteriori criteri e indici per la stratificazione del rischio aritmico, anche se purtroppo a oggi tutti i test e i parametri valutati non hanno dato risultati soddisfacenti da poter essere presi in considerazione per essere inseriti nelle linee guida.<sup>21-23</sup>

## Conclusione

Alla luce dei nostri risultati e da quanto presente in letteratura si evince che anche in prevenzione primaria il rischio aritmico nei pazienti con miocardiopatia dilatativa e FEVS  $\leq$  35% risulta essere elevato. Le attuali linee guida identificano come maggiore riferimento la grave disfunzione del ventricolo sinistro indipendentemente dall'eziologia. Anche se tale parametro risulta essere facilmente fruibile per la stratificazione del rischio aritmico, è necessaria l'identificazione di ulteriori fattori di rischio aritmico così da consentire una più precisa selezione di pazienti candidati all'impianto di defibrillatore. Altro dato di particolare importanza è l'elevata efficacia della terapia con ATP nell'interrompere episodi di TV che sono più frequenti nei pazienti con cardiopatia non ischemica. Significativo è ancora il numero di interventi inappropriati che inevitabilmente si riflettono sulla qualità della vita del paziente.

## Bibliografia

1. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
2. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
3. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al.: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.

4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
6. Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G, et al.: Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by non-invasive risk stratifiers. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1901-1907.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.: for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with and without an implantable defibrillator in advance chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.: for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
10. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.: for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
11. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al.: Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105:1453-1458.
12. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.: for the AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-1712.
13. Andrew E. Epstein et al.: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21).
14. Kenneth Dickstein et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2008). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehn309.
15. Lunati M, Bongiorni MG, Boriani G, et al.: Linee guida AIAC 2006 all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) e defibrillatori automatici impiantabili (ICD). *Giornale It Aritmol* 2005;8:1-58.
16. Grimm W, Plachta E, Maisch B. Antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with prophylactic cardioverter-defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 ;29(7):759-764.
17. Jens Kreuz, Osman Balta, Nora Liliégren, Fritz Mellert, Bahman Esmailzadeh, Georg Nickenig, and Jo Otto Schwab: Incidence and Characteristics of Appropriate and Inappropriate Therapies in Recipients of ICD Implanted for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *PACE* 2007,30, S125-S127.
18. Capoferri M, Schwick N, Tanner H, Fuhrer J, Delacretaz E: Incidence of arrhythmic events in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *SWISS MED WKLY* 2004;134:154-158.
19. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA 3rd, Link MS. Time dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(8):784-789. Epub 2008,13.
20. Boriani G, Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al.: Characteristics of ventricular tachyarrhythmias occurring in ischemic versus nonischemic patients implanted with a biventricular cardioverter-defibrillator for primary or secondary prevention of sudden death. *Am Heart J* 2006 Se;152(3):527.e1-11.
21. Das MK, Zipes DP: Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009;6(Suppl 3):S8-14. Epub 2008 Oct 17.
22. Kreuz J, Lickfett LM, Schwab JO: Modern non-invasive risk stratification in primary prevention of sudden cardiac death. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23(1):23-8. Epub 2008 May 21
23. van der Avoort CJ, Filion KB, Dendukuri N: Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;28:9-5.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio De Simone  
Responsabile Elettrofisiologia  
Casa di Cura "S. Michele"  
Via Montella, 4  
81024 Maddaloni (CE)  
Tel.: 0823-20811  
E-mail: antodesimone2@alice.it