

# STUDIO ELETTROFISIOLOGICO ENDOCAVITARIO: HA ANCORA UN RUOLO PRIMA DELL'IMPIANTO DEL DEFIBRILLATORE?

*C. Pappone, V. Santinelli*

Dipartimento di Aritmologia,  
Maria Cecilia Hospital, Cotignola - RA.

## **Prevenzione morte improvvisa: dallo studio elettrofisiologico all'ablazione trans-catetere, all'impianto di ICD**

In soggetti con cardiopatie note o con anomalie dell'attività elettrica del cuore che li rendono a rischio elevato di morte improvvisa cardiaca, è possibile l'impianto definitivo di un defibrillatore (ICD), che entra automaticamente in azione in caso di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, evitando così l'arresto cardiaco<sup>1-13</sup>.

Dati gli elevatissimi costi, che comunque sono inferiori a quelli del bypass aorto-coronarico o degli stent intra-coronarici, l'impianto di ICD dovrebbe però essere riservato ai pazienti per i quali esistono indicazioni chiare<sup>12</sup>. La grande sfida che si profila in Europa ed in tutto il mondo, è quella di trovare metodi più precisi di stratificazione del rischio, di utilizzare defibrillatori impiantabili meno costosi e di più lunga durata di quelli attuali, in modo tale da incrementare il numero di pazienti che possono maggiormente beneficiarne in termini di costo-efficacia. Quindi, sono necessari ulteriori studi per sviluppare strumenti di valutazione del rischio più accurati e per definire l'impatto del trattamento con defibrillatori impiantabili in diverse popolazioni di pazienti, sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita.

Non bisogna dimenticare che i pazienti con defibrillatori cardiaci impiantabili frequentemente hanno comorbidità, sono persone anziane e sono a maggiore rischio di complicanze e/o shock inappropriati provocati dal dispositivo<sup>1-13</sup>. Le complicanze includono: infezioni perioperatorie (0.7-12.3%), funzionamento difettoso del defibrillatore (0.8-14%), emorragia grave (1-6%) e pneumotorace (<1%). Nella stratificazione del rischio, lo studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare programmata è stato ed è tuttora raccomandato prima dell'impianto di un defibrillatore automatico permanente.

È particolarmente indicato nel paziente che si presenta con arresto cardia-

co in assenza di una malattia strutturale cardiaca o nel paziente con arresto cardiaco e cardiomiopia ipertrofica. In questi casi, infatti, esiste un'alta probabilità di una causa reversibile e curabile dell'arresto cardiaco, dovuta per esempio alla presenza di una via accessoria o di una tachicardia ventricolare (TV) idiopatica, ambedue trattabili con ablazione e quindi l'impianto di un ICD può e deve essere evitato.

La stessa situazione si presenta nel caso di un paziente con arresto cardiaco, intervallo PR corto e presenza di onda delta all'elettrocardiogramma. Se un paziente si presenta con una tachicardia a complessi larghi e la diagnosi di TV è incerta, uno studio elettrofisiologico con eventuale ablazione del substrato aritmogeno è chiaramente indicato. Allo stesso modo, un episodio sincope in presenza di una malattia strutturale cardiaca, richiede uno studio elettrofisiologico per un'accurata stratificazione del rischio. Uno studio elettrofisiologico endocavitario con stimolazione elettrica ventricolare programmata può essere evitato in un paziente con disfunzione ventricolare sinistra dopo un arresto cardiaco abortivo o dopo una TV emodinamicamente instabile, perché questa condizione clinica impone l'immediato impianto di un ICD. Anche se il ruolo dello studio elettrofisiologico prima di un impianto di ICD rimane importante, in questi ultimi anni, i risultati di numerosi studi hanno ridimensionato il suo ruolo predittivo se si effettua un'accurata stratificazione con più fattori prognostici in vari sottogruppi di pazienti con cardiopatia ed alterata funzione ventricolare sinistra <sup>12</sup>.

La ricerca di ulteriori fattori di rischio, sia invasivi che non invasivi, per la costruzione della piramide del rischio è derivata dalla constatazione che anche i pazienti senza alterazione della funzione cardiaca necessitano di una stratificazione del rischio, dato che essi rappresentano la popolazione con il più elevato numero assoluto di morte improvvisa.

Dal momento che lo studio elettrofisiologico ha un modesto valore predittivo, sono stati ricercati ed identificati altri importanti fattori di rischio "non invasivi", come l'alternanza dell'onda T ed i markers dell'attività autonoma. Quindi, attualmente, nei pazienti con cardiopatia ed alterata funzione ventricolare sinistra che rappresentano la maggioranza dei pazienti a rischio di morte improvvisa, lo studio elettrofisiologico invasivo si è dimostrato di modesto potere prognostico e scarso valore predittivo negativo <sup>12</sup>. Bisogna infine sottolineare che l'impianto di ICD non costituisce una cura per le aritmie ventricolari: le scariche del defibrillatore sono fastidiose e si può avere sincope prima della scarica del device. Nella maggioranza dei pazienti portatori di ICD (>50%) si osserva un notevole stato ansioso-depressivo a causa di ripetute scariche, che nel 25% dei casi sono molto frequenti ("electrical storm"). Per questi motivi sarebbe utile sviluppare una strategia capace di ridurre il numero di episodi di TV/VF in modo tale che l'ICD possa essere utilizzato solo come "backup device". Un'opzione è rappresentata dall'ablazione trans-catetere, ma la maggior parte delle TV si associano ad instabilità emodinamica che rende difficile se non impossibile il loro accurato mappaggio <sup>13</sup>.

Tuttavia, in centri qualificati e con il recente miglioramento sia delle tecniche ablativistiche (in ritmo sinusale) che dei sistemi di mappaggio, la procedura ablativa è emersa come un'utile alternativa alle tecniche convenzionali di ablazione anche in presenza di alterata funzione ventricolare sinistra. L'ablazione trans-catetere è stata anche proposta nel trattamento della tempesta elettrica,

causata da ricorrenti episodi di tachicardia ventricolare, che può essere causa di morte improvvisa in pazienti portatori di ICD, influenzando negativamente la prognosi di coloro che sopravvivono<sup>13</sup>.

Quindi l'espansione del ruolo dello studio elettrofisiologico endocavitario con l'inclusione dell'ablazione trans-catetere mediante nuovi sistemi di mappaggio contribuirà non solo a diminuire le frequenti e fastidiose scariche dei devices, che si verificano in molti pazienti già portatori di ICD, con notevole miglioramento della loro qualità della vita, ma anche ad evitare l'uso indiscriminato dell'ICD.

### **Prevenzione secondaria e primaria della morte improvvisa**

L'ICD fu inizialmente proposto nella prevenzione secondaria della morte improvvisa, ma attualmente la sua più comune indicazione è la prevenzione primaria della morte improvvisa. Tra le cause più frequenti di morte improvvisa sono da annoverare la malattia coronarica, che è stata identificata nel 70%-80% dei casi e le cardiomiopatie (cardiomiopatia dilatativa nel 10%-15% dei casi ed ipertrofica). Tra le cause meno frequenti sono da catalogare le malattie cardiache infiltrative, infiammatorie, valvolari, mentre tra le cause rare vi sono le malattie genetiche usualmente in pazienti adolescenti o giovani adulti. I defibrillatori impiantabili rappresentano il trattamento di scelta per numerosi pazienti ad alto rischio di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare (FV) o aritmie ventricolari minacciose per la vita.

La prevenzione della morte improvvisa viene considerata "primaria" nei pazienti senza storia di aritmie ventricolari sostenute e/o di fibrillazione ventricolare che però sono ad alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose. Nei pazienti con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa in presenza o meno di scompenso cardiaco, la prevenzione primaria della MCI trova fondamento nella terapia farmacologica ottimizzata con farmaci quali i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli anti-aldosteronici, e i farmaci ipolipemizzanti. Al contrario dei farmaci, l'impianto del defibrillatore impiantabile ha come obiettivo la rapida interruzione delle aritmie ventricolari e non la loro prevenzione. Per numerosi anni, gli ICD sono stati impiantati quasi esclusivamente per la prevenzione secondaria di episodi di FV o tachicardia ventricolare (TV), cioè in pazienti in cui dopo l'evento il rischio di ricorrenza dell'aritmia fatale, indipendentemente dalla causa, era considerato molto elevato nonostante una terapia farmacologica.

Mentre per la prevenzione secondaria non vi sono dubbi sulle indicazioni all'impianto degli ICD, la prevenzione primaria richiede un uso molto appropriato di tali devices mediante stratificazione del rischio e rapporto costo/beneficio. Negli ultimi anni, sono stati pubblicati vari studi di prevenzione primaria della MCI con stratificazione del rischio in differenti popolazioni di pazienti in cui la maggior parte degli ICD (>80%) è stata impiantata in pazienti con cardiopatia ischemica o cardiomiopatia dilatativa nel tentativo di migliorarne la sopravvivenza<sup>2-7</sup>.

Dopo i risultati di tali studi, nonostante un'incertezza nella stratificazione del rischio, il numero di impianti di ICD, sia in prevenzione secondaria che primaria, è cresciuto in maniera esponenziale e, recentemente, l'indicazione all'uso di tali devices è stata ulteriormente estesa ad un numero sempre più cre-

scente di pazienti con scompenso cardiaco, notoriamente a rischio di morte improvvisa <sup>6,11</sup>. Nei pazienti con scompenso cardiaco, gli ICD sono stati incorporati in pacemaker a doppia o tripla camera (biventricolari) per la risincronizzazione cardiaca ed è verosimile che tale trend sia destinato a crescere sempre di più nel prossimo futuro. Per queste ragioni, diventa necessario identificare meglio e stratificare appropriatamente il rischio con più fattori e non con la sola frazione di eiezione, per il trattamento con ICD di quei pazienti che per la prevenzione primaria della morte improvvisa maggiormente possono beneficiare da una terapia con ICD <sup>12</sup>.

### **Ruolo attuale dello studio elettrofisiologico endocavitario**

Lo studio elettrofisiologico endocavitario è stato usato per decenni per la stratificazione del rischio di morte improvvisa in pazienti con diverse cardiopatie, particolarmente nei pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra, che rappresentano la maggior parte della popolazione esposta a tale rischio. Attualmente, però, lo studio elettrofisiologico endocavitario, ha perso molte delle sue indicazioni per la stratificazione del rischio ma è stato di nuovo preso in grande considerazione per un eventuale trattamento alternativo all'impianto di un defibrillatore, particolarmente in pazienti con cardiopatia ischemica. Infatti, la documentazione di un meccanismo di rientro attraverso la stimolazione ventricolare programmata ed un accurato mappaggio elettro-anatomico del circuito, offre la possibilità del trattamento ablativo mirato mediante radiofrequenza, evitando così l'impianto di un ICD. Nella nostra esperienza, un potenziale fattore limitante è dovuto al fatto che un accurato mappaggio con manovre di "entrainment" può essere effettuato solo in pazienti con TV stabili ed emodinamicamente ben tollerate, che usualmente si verificano in pazienti a basso rischio.

I pazienti ad alto rischio di morte improvvisa, invece, frequentemente presentano TV rapide, emodinamicamente non ben tollerate che, se non interrotte rapidamente, degenerano in arresto cardiaco. Il fattore determinante dell'intolleranza emodinamica è la frequenza della tachicardia; altri fattori includono la funzione ventricolare sinistra, lo sviluppo di ischemia e di insufficienza mitralica. Usualmente il grado di intolleranza emodinamica impone una scelta terapeutica iniziale immediata ed in questi casi noi riteniamo che l'immediato impianto di un ICD dopo studio elettrofisiologico rappresenti la migliore scelta terapeutica. A causa dell'alto costo degli ICD, un'appropriata strategia deve mirare all'identificazione dei pazienti che possano beneficiare al massimo di tali devices, ma nello stesso tempo con riduzione delle spese e della potenziale morbilità legata all'impianto di ICD nella maggior parte dei pazienti che possono beneficiarne al minimo <sup>12</sup>. In numerosi studi, i pazienti ritenuti a più alto rischio hanno dimostrato il più alto beneficio dalla terapia con ICD, ma recenti studi hanno anche messo in evidenza che pazienti con TV emodinamicamente ben tollerate possono rimanere a rischio di morte improvvisa nel momento della ricorrenza dell'aritmia.

In questi casi, la terapia ablativa durante studio elettrofisiologico può essere proposta come alternativa all'impianto di ICD, ma mancano dati a lungo termine sulla sua efficacia in prevenzione primaria. Dati recenti derivanti dal-

lo studio MUSTT (Multicenter unsustained tachicardia trial) e MADIT II (Multicenter automatic defibrillator implantation trial II) hanno dimostrato che in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra lo studio elettrofisiologico può essere utile nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio di morte improvvisa<sup>7-8</sup>. Tuttavia, tale potere prognostico è relativamente modesto, con un basso valore predittivo negativo. La possibilità quindi di terapie alternative all'impianto di ICD deve essere sempre valutata mediante studio elettrofisiologico e/o tecniche non invasive anche perché recenti studi hanno riportato effetti negativi della terapia con ICD, come un incremento di scompenso cardiaco (relativo ad una stimolazione del ventricolo destro) o addirittura ad un'augmentata incidenza di episodi di TV (effetti pro aritmici del device). Adottando questa strategia e con una migliore comprensione delle proprietà elettrofisiologiche del circuito e dei meccanismi dell'aritmia minacciosa per la vita nelle differenti patologie e nel singolo caso, ove possibile, può essere intrapreso un trattamento specifico "tailored", evitando l'impianto indiscriminato di ICD. Anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica ed aritmie ventricolari, lo scopo del trattamento consiste nella riduzione del rischio di morte improvvisa, che è molto alto.

La riduzione nel tempo della funzione ventricolare sinistra si associa ad un incremento della morte sia improvvisa che dovuta a scompenso acuto cardiaco. La discriminazione di un sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica che, nonostante abbiano un alto rischio di scompenso cardiaco, muoiono di morte aritmica, è molto difficile.

Negli ultimi 10 anni, numerosi studi hanno riportato un numero sempre più crescente di impianti di ICD in pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, o da altre malattie genetiche associate ad un incrementato rischio di morte improvvisa, come la sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada e la displasia aritmogena del ventricolo destro. Ovviamente tale strategia si è rivelata altamente efficace per la prevenzione secondaria in quei pazienti che già avevano presentato episodi di aritmie ventricolari sincopali o arresto cardiaco, mentre la prevenzione primaria richiede studi più ampi, con criteri di selezione appropriati basati su uno o più fattori di rischio. A differenza della cardiopatia ischemica, per la quale vi è prova clinica definitiva che l'ICD costituisce la terapia più efficace per la prevenzione, sia primaria sia secondaria, della morte improvvisa, esistono pochi dati in letteratura sull'efficacia e sicurezza della terapia con ICD nei pazienti con cardiopatie aritmogene eredo-familiari. Questo, in considerazione specialmente della relativa bassa prevalenza di queste malattie nella popolazione generale e per la rarità di complicanze aritmiche potenzialmente letali. Ciononostante, sembra inopportuna un'applicazione universale di ICD in tutti i pazienti con HCM in cui un solo fattore di rischio sia stato identificato, dato che la HCM è una malattia complessa con diversi meccanismi. Tra i fattori di rischio, lo studio elettrofisiologico non sembra avere un ruolo decisivo nella stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica, dato che può innescare in maniera aspecifica una tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti clinicamente a basso rischio, mentre può non indurre aritmie ventricolari sostenute in pazienti a rischio particolarmente elevato, quali quelli con un precedente arresto cardiaco. Quindi, lo studio elettrofisiologico invasivo nei pazienti con HCM effettuato con stimolazione elettrica ventricolare programmata nel tentativo di identificare i

soggetti asintomatici a rischio di morte improvvisa, è stato abbandonato. In questi pazienti, vi sono rischi legati alla procedura invasiva e soprattutto le incertezze circa il significato clinico dell'inducibilità di aritmie ventricolari incluso la TV e la FV. Nei pazienti con sindrome del QT lungo l'immediato impianto di ICD senza studio elettrofisiologico è ampiamente giustificato nei soggetti che hanno avuto un arresto cardiaco nel tentativo di una prevenzione secondaria dell'aritmia fatale. La sindrome di Brugada è una sindrome aritmica caratterizzata da un quadro elettrocardiografico di sopraslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) associata ad un'alta incidenza di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare. La sindrome è di natura genetica, ed è legata a mutazioni del gene SCN5A che codifica per il canale del sodio. Il risultato è un alterato equilibrio elettrico del miocardio ventricolare, che predispone alla morte improvvisa aritmica. Nei pazienti sintomatici con sindrome di Brugada che hanno avuto precedenti episodi di arresto cardiaco o aritmie ventricolari minacciose per la vita, l'impianto di ICD è una terapia appropriata, mentre nei pazienti asintomatici esistono controversie circa l'identificazione dei soggetti a rischio di morte improvvisa. Recentemente, il nostro gruppo ha suggerito l'utilità dello studio elettrofisiologico con stimolazione elettrica programmata per l'identificazione dei pazienti con tale sindrome, che sono a rischio di morte improvvisa<sup>14</sup>. Dai nostri dati è emerso che la presenza di fibrillazione atriale di prima insorgenza e l'inducibilità allo studio elettrofisiologico di TV/FV sono fattori di rischio di morte improvvisa in pazienti con sindrome di Brugada latente<sup>14</sup>.

## Conclusioni

Da tutte queste osservazioni appare evidente che mentre per la prevenzione secondaria di un precedente arresto cardiaco lo studio elettrofisiologico endocavitario può non essere necessario prima dell'impianto di un ICD, a meno che non si decida per un trattamento ablativo iniziale, per la prevenzione primaria di aritmie potenzialmente fatali è ancora necessario ricercare, oltre l'inducibilità mediante studio elettrofisiologico, altri fattori di rischio per una migliore stratificazione del rischio stesso, in modo da impiantare solo quei pazienti che possono trarre il maggior giovamento da tale terapia. L'esatta identificazione dei pazienti ad alto rischio rappresenta un'esigenza perché non pochi pazienti attualmente candidati all'impianto di un ICD non andranno mai incontro a morte improvvisa e quindi non possono trarre beneficio da un trattamento profilattico con device, ma solo subirne le potenziali complicanze. Noi riteniamo che la possibilità di migliorare in futuro la nostra capacità prognostica prima dell'impianto del defibrillatore deriva non dal solo studio elettrofisiologico, come inizialmente suggerito dai primi studi, ma piuttosto da un'appropriata combinazione di più fattori, sia invasivi che non invasivi. Alla luce di quanto precedentemente esposto appare evidente che mentre sono sopravvissute ben poche indicazioni all'esecuzione del SEF prima dell'impianto di un defibrillatore, suggerite dai primi studi (MADIT), va sempre più espandendosi il potenziale ruolo dello SEF se nel suo contesto vengono inclusi appropriati sistemi di mappaggio per ablazione di aritmie potenzialmente fatali, sia in prevenzione secondaria che primaria. È auspicabile che in tutti i laboratori di elettrofisiologia interventistica, e non solo in quelli di avanguardia, lo

studio elettrofisiologico endocavitario con ablazione del substrato possa essere, in un numero sempre più crescente di pazienti, un approccio alternativo prima dell'impianto di un ICD.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-1302
- 2) *Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151-58
- 3) *AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
- 4) *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883
- 5) *Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-88
- 6) *Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A.* Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115-23
- 7) *Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G.* A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90
- 8) *Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML.* Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1459-65
- 9) *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
- 10) *Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG.* Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1323-28
- 11) *Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, Boehmer JP, Carlson MD, Frantz RP, McNulty SE, Rogers JG, Anderson J, Johnson GW, Walsh MN, Poole JE, Mark DB, Lee KL, Bardy GH.* Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *Circulation* 2009; 120:2170-76
- 12) *Thomas KE, Josephson ME.* The role of electrophysiologic study in risk stratifica-

- tion of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:97-105
- 13) Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357:2657-65
  - 14) Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciconte G, Saviano M, Ferrari M, Sommariva E, Sacchi S, Ciaccio C, Kallergis EM, Santinelli V. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009; 30:2985-92