

## QUESTIONI APERTE

# “Unmet needs” in tema di morte cardiaca improvvisa. Quando il rischio è transitorio o incerto: ruolo potenziale del defibrillatore indossabile

Federico Guerra<sup>1</sup>, Pietro Palmisano<sup>2</sup>, Giovanni Bisignani<sup>3</sup>, Giovanni Forleo<sup>4</sup>, Maurizio Landolina<sup>5</sup>,  
Ezio Soldati<sup>6</sup>, Giuseppe Stabile<sup>7</sup>, Gabriele Zanotto<sup>8</sup>, Massimo Zoni Berisso<sup>9</sup>, Giuseppe Boriani<sup>10</sup>,  
Roberto De Ponti<sup>11</sup>, Renato Pietro Ricci<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Ospedali Riuniti “Umberto I-Lancisi-Salesi”, Università Politecnica delle Marche, Ancona

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera “Cardinal G. Panico”, Tricase (LE)

<sup>3</sup>Ospedale di Castrovillari, Castrovillari (CS)

<sup>4</sup>Ospedale Luigi Sacco, Milano

<sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Ospedale Maggiore di Crema, Crema (CR)

<sup>6</sup>Ospedale Cisanello, Aritmologia, Pisa

<sup>7</sup>Clinica Montevergine, Mercogliano (AV), Clinica San Michele, Maddaloni (CE)

<sup>8</sup>Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR)

<sup>9</sup>ASL 3 “Genovese”, Ospedale “Padre A. Micone”, Genova

<sup>10</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena

<sup>11</sup>Ospedale di Circolo, Università degli Studi dell’Insubria, Varese

<sup>12</sup>Centro CardioAritmologico, Roma

Sudden cardiac death is defined as a natural death due to termination of cardiac activity associated with loss of consciousness, spontaneous breathing and circulation. Nowadays, the prevention of sudden cardiac death represents a major issue and many areas of uncertainty are not met by current evidences. Among those, reliable tools for risk stratification are still lacking, as well as solution for patients in which the risk of sudden cardiac death is due to a transient or correctable condition.

The concept of the wearable cardioverter defibrillator is based on a potential solution for such grey areas. It merges long-term monitoring capabilities, shockable rhythm discrimination and shock delivery without the need for bystander assistance or invasive procedures. The present review aims to summarize current problems in dealing with this insidious condition, and to discuss potential options for patients in whom sudden cardiac death could be prevented more safely and cost-effectively.

**Key words.** Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death; Ventricular fibrillation; Ventricular tachycardia; Wearable cardioverter-defibrillator.

G Ital Cardiol 2020;21

## INTRODUZIONE

Per morte cardiaca improvvisa si definisce una morte naturale, preceduta da improvvisa perdita della conoscenza, che si verifica entro 1 h dall’inizio dei sintomi, in soggetti con o senza cardiopatia nota preesistente, ma in cui l’epoca e la modalità di morte sono imprevedibili. La maggior parte delle morti cardiache improvvise è quindi, data la definizione, fatale. In rare eccezioni l’aritmia responsabile della morte cardiaca improvvisa si risolve autonomamente; in questi casi si parla di morte cardiaca improvvisa abortita, e quello che il paziente speri-

menta è dunque una sincope, solitamente di lunga durata<sup>1</sup>.

La morte cardiaca improvvisa è una causa delle principali cause di morte al mondo, con 900 000 casi all’anno stimati nel mondo<sup>2</sup>, di cui circa 60 000 in Italia<sup>3</sup>. Tradizionalmente, due sono le popolazioni colpite maggiormente da morte cardiaca improvvisa. La prima sono i giovani adulti, più spesso maschi, in apparente ottima salute e spesso atleti, professionisti e non<sup>4</sup>. Queste morti improvvise, sebbene estremamente impattanti sull’opinione pubblica, sono piuttosto rare (circa 1 su 100 000 persone), ed oltretutto scarsamente prevenibili nonostante uno screening pre-agonistico accurato. La seconda categoria colpita invece, sebbene faccia meno notizia, è quella che rappresenta la stragrande maggioranza degli eventi registrati: la cardiopatia strutturale, spesso esitante in scompenso cardiaco<sup>5</sup>.

In quest’ultimo gruppo di pazienti la morte cardiaca improvvisa è spesso l’evento finale di un processo lungo decenni, che spesso si esplica sotto forma di cardiopatia ischemica, alterazione strutturale del miocardio o, in casi più rari, malattie

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 23.03.2020; nuova stesura 17.04.2020; accettato 21.04.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof. Federico Guerra** Clinica di Cardiologia ed Aritmologia,  
Ospedali Riuniti “Umberto I-Lancisi-Salesi”, Università Politecnica  
delle Marche, Via Conca 71, 60030 Torrette (AN)  
e-mail: f.guerra@univpm.it

geneticamente determinate strutturali, come la cardiomiopatia aritmogena e la cardiomiopatia ipertrofica, o da anomalie dei canali ionici, come la sindrome di Brugada e la sindrome del QT lungo. Il trattamento efficace della morte cardiaca improvvisa è la defibrillazione precoce, che riduce non solo la mortalità ma è in grado di evitare le conseguenze legate alla rianimazione cardiopolmonare prolungata, nello specifico l'anossia cerebrale e le complicanze del massaggio cardiaco<sup>6</sup>. Purtroppo, la maggior parte di queste morti improvvisate avviene peraltro a distanza di mesi o anni dall'evento indice e spesso a domicilio o in condizioni non testimoniate<sup>7</sup>. Questo dato è di particolare rilevanza in quanto rende estremamente difficile la gestione dell'arresto cardiaco che, avvenendo fuori da un contesto ospedaliero o addirittura senza testimoni, rende lenti ed inefficaci i soccorsi mediante supporto vitale avanzato<sup>8</sup> e poco praticabile un programma di defibrillazione a domicilio<sup>9</sup>.

### AREE GRIGIE NELLA PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

L'identificazione dei soggetti a rischio di morte cardiaca improvvisa è tuttora una scienza inesatta, con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro riconosciuta attualmente come unico predittore di rischio nelle linee guida europee<sup>1</sup>. Secondo le raccomandazioni internazionali, una frazione di eiezione <35% in paziente stabile e in terapia medica ottimizzata rappresenta una indicazione all'impianto di defibrillatore impiantabile (ICD) in prevenzione primaria. Questa raccomandazione, all'apparenza estremamente lineare, nasconde però delle limitazioni pratiche. In primis, la frazione di eiezione è un parametro dinamico, che risente di una variabilità intere e intraoperatore e di modificazioni anche significative legate alla storia clinica dei pazienti con scompenso cardiaco o con cardiopatia ischemica<sup>2</sup>. In quest'ottica, le stesse linee guida raccomandano di dilazionare l'impianto di ICD una volta raggiunta la stabilità clinica, evitando impianti nei primi 40 giorni dopo infarto miocardico o dopo rivascularizzazione o nei primi 90 giorni dalla diagnosi di scompenso, lasciando però sostanzialmente aperta la questione della prevenzione in questo breve ma critico periodo<sup>1</sup>.

In seconda battuta, ci sono delle categorie di pazienti in cui l'aumento di incidenza del rischio di morte cardiaca improvvisa è circoscritto ad una limitata finestra temporale, come i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra transito-

ria data per esempio da miocardite<sup>10</sup>, sindrome Takotsubo<sup>11</sup> o tachicardiomiopatia<sup>12</sup>. In questi pazienti, la diagnosi di disfunzione ventricolare è ancora recente e spesso l'eziologia viene definita solo con un lungo e impegnativo work-up diagnostico. Pertanto, esiste spesso una "fase grigia" in cui la diagnosi non confermata e la scarsità di dati prognostici rendono difficile una stima precisa del rischio aritmico, che rimane comunque presente. In questi soggetti non è consigliato né costo-efficace proporre subito l'impianto di un ICD in quanto soluzione permanente che però esporrebbe l'individuo a problematiche a medio e lungo termine, ben oltre i vantaggi conseguiti a breve termine in tema di defibrillazione precoce. Terza categoria critica, i pazienti che, per problematiche infettive, devono andare incontro ad estrazione di dispositivo, e che pertanto risultano vulnerabili fino al termine della terapia antibiotica e al successivo reimpianto<sup>1</sup>.

Pertanto, attualmente la prevenzione della morte cardiaca improvvisa propone una serie di problematiche pratiche e di bisogni non soddisfatti dalle attuali conoscenze (Tabella 1).

Su questi bersagli si è sviluppata l'esperienza del defibrillatore indossabile (*wearable cardioverter-defibrillator*, WCD)<sup>13,14</sup> (Figura 1).

### IL DEFIBRILLATORE INDOSSABILE

Il concetto alla base di questo dispositivo è quello di provvedere un monitoraggio a lungo termine delle aritmie ventricolari con la capacità di riconoscere e trattare ritmi defibrillabili in assenza di assistenza da parte di altri operatori<sup>15</sup>. Attualmente, un solo dispositivo è stato approvato per l'uso in Europa e negli Stati Uniti, il LifeVest® (Zoll Lifecor Corp., Pittsburgh, PA, USA). Il sistema di rilascio della terapia elettrica consiste di tre elettrodi da defibrillazione auto-gellificanti (uno anteriore e due posteriori), tenuti assieme da un indumento elastico da indossare sul torace. Degli elettrodi in tantalio permettono un monitoraggio elettrocardiografico continuo attraverso due derivazioni bipolari non standard (antero-posteriore e sinistra-destra). In caso di carica dei condensatori per scarica consigliata, un allarme sonoro, tattile e visivo allerta il paziente, che può interrompere manualmente l'erogazione della scarica premendo simultaneamente due pulsanti.

Il WCD è in grado di erogare fino a 150J di energia sotto forma di scarica bifasica, con dei tempi di risposta programmabili tra 25 e 180s. Registri tedeschi ed americani hanno associato l'utilizzo del WCD con un aumento della sopravvi-

**Tabella 1.** Attuali aree grigie nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

In attesa di stratificazione del rischio aritmico	Con rischio aritmico accertato ma attualmente controindicazione ad ICD
Sindrome coronarica acuta recente (<40 giorni) e FE ≤35%	Estrazione del dispositivo per infezione o malfunzionamento
Rivascularizzazione coronarica (<40 giorni) e FE ≤35%	Impossibilità di impianto per comorbidità (anemia, piastrine basse, sepsi, emodialisi)
Potenziale disfunzione ventricolare transitoria (miocardite, sindrome Takotsubo, tachicardiomiopatia, cardiotoxicità, cardiomiopatia peripartum)	Concomitante presenza di dispositivo per assistenza ventricolare
Sincope di origine non determinata in cardiopatia strutturale nota	In attesa per trapianto cardiaco
Sospetta patologia aritmogena ereditaria	

FE, frazione di eiezione; ICD, defibrillatore impiantabile.



**Figura 1.** Il defibrillatore indossabile Life-Vest® (Zoll Lifecor Corp., Pittsburgh, PA, USA).

venza dopo morte cardiaca improvvisa e con una riduzione nell’impianto di ICD ad un follow-up di 3 mesi<sup>16,17</sup>.

Di recente, lo studio VEST<sup>18</sup> ha randomizzato 2302 pazienti con recente infarto miocardico e frazione di eiezione <35% a WCD o vigile attesa. Non è stata notata una riduzione dell’endpoint primario, cioè la mortalità aritmica a 90 giorni tra WCD e controlli (1.6% vs 2.4%; p=0.18) mentre è risultata significativa la riduzione della mortalità totale nel gruppo con WCD (3.1% vs 4.9%; p non corretta per la molteplicità delle analisi =0.04). Tuttavia, come riportato nella pubblicazione, dopo correzione con vari approcci della molteplicità dei test, l’effetto sulla mortalità totale diviene non significativo. Vari fattori, fra cui le difficoltà nell’aggiudicazione degli eventi e la limitata potenza dello studio possono contribuire a spiegare il mancato raggiungimento di un’evidenza di beneficio. Inoltre, come tutti gli studi randomizzati, lo studio è stato valutato sulla base dell’intention-to-treat, ma si sono verificati problemi di aderenza ad indossare il defibrillatore che hanno complicato la possibilità di dimostrare un beneficio clinico. Infatti, dei 48 pazienti morti nel gruppo WCD, solo 12 stavano indossando il dispositivo al momento del decesso e il tempo mediano di utilizzo giornaliero era di 18h, molto più basso di quanto descritto nei grandi registri osservazionali retrospettivi, ove risultava rispettivamente di 23.1 e 22.5h<sup>16,17</sup>. Anche una grossa metanalisi sull’argomento riporta un’incidenza di shock appropriati nei primi 3 mesi di trattamento sostanzialmente più alta negli studi osservazionali rispetto al trial VEST<sup>19</sup>. Il tasso di shock inappropriati si è attestato attorno allo 0.4-0.6% sia nei registri già citati che nel VEST. Riguardo al VEST, vanno inoltre citati aspetti che hanno limitato la metodologia di questo trial, tra cui il lungo tempo di arruolamento (9 anni), la variazione in corsa dell’endpoint primario e la sponsorizzazione diretta da parte del produttore del WCD,

sponsorizzazione che indirettamente coinvolgeva anche i registri osservazionali precedenti<sup>16,17</sup>.

Pertanto, nonostante le aspettative, il VEST è risultato piuttosto deludente e non consente di aggiungere evidenze dirette alle raccomandazioni precedentemente elaborate dalle linee guida internazionali, di cui quelle americane rappresentano sicuramente la versione più accurata e recente (Tabella 2)<sup>1,20</sup>. Esistono però evidenze meno solide, derivate dalle analisi on-treatment e per-protocol in cui nei pazienti selezionati per elevata compliance a indossare il WCD emerge un beneficio sulle outcome<sup>21</sup>. Emerge pertanto la necessità di considerare appropriatamente il potenziale candidato al WCD, motivandolo ad una ottimale compliance, requisito fondamentale per il beneficio clinico<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONI

La prevenzione della morte cardiaca improvvisa è ancora una problematica aperta, risultando difficile sia dal punto di vista della stratificazione del rischio che da quello tecnico che logistico. Inoltre, esistono numerose situazioni in evoluzione in cui c’è l’esigenza clinica di una protezione temporanea del paziente in attesa di definire il rischio stabilizzato di morte aritmica e quindi l’eventuale indicazione ad impianto di ICD. Nuove strategie e nuove tecnologie sono necessarie per identificare i soggetti a rischio e permettere una maggior sicurezza degli stessi in maniera non invasiva e con risparmio di risorse<sup>23</sup>. Nello specifico, è necessario un dispositivo efficace per proteggere i pazienti fino al termine della fase di stratificazione del rischio o in fase acuta di recupero dopo un evento cardiaco. Tale dispositivo dovrebbe avere come caratteristiche una bassa invasività per permettere la massima accettazione e compliance da parte del paziente, un’ottima capacità discriminativa delle aritmie per evitare terapie inappropriate e un prezzo competitivo rispetto ai costi legati alla tradizionale gestione intraospedaliera<sup>24,25</sup>. Il WCD appare promettente e potrebbe rappresentare una possibile soluzione alle problematiche attuali. Sono però necessarie altre evidenze da studi clinici randomizzati mirati ad efficacia, sicurezza e costo-efficacia in contesti specifici prima di giustificare un uso allargato di questa tecnologia.

**Tabella 2.** Indicazioni all’utilizzo del defibrillatore indossabile secondo le linee guida europee ed americane<sup>1,20</sup>.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Linee guida ESC 2015</b>		
Disfunzione ventricolare sinistra transitoria	IIb	C
Ponte al trapianto o all’impianto di dispositivo di assistenza ventricolare	IIb	C
Infarto miocardico recente, miocardite attiva, cardiomiopatia peripartum	IIb	C
<b>Linee guida AHA/ACC/HRS 2017</b>		
Candidati ad estrazione di ICD	IIa	B-NR
Candidati a trapianto, infarto miocardico recente (<40 giorni) e disfunzione ventricolare sinistra o aritmia ventricolare sostenuta, disfunzione ventricolare sinistra transitoria	IIb	B-NR

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## RIASSUNTO

Per morte cardiaca improvvisa si definisce una morte naturale, preceduta da improvvisa perdita della coscienza, che si verifica entro 1 h dall'inizio dei sintomi, in soggetti con o senza cardiopatia nota preesistente, ma in cui l'epoca e la modalità sono imprevedibili. Attualmente la prevenzione della morte cardiaca improvvisa propone una serie di problematiche pratiche e di bisogni non soddisfatti dalle attuali conoscenze, quali la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa, l'esistenza di pazienti in cui il rischio è limitato ad una breve finestra temporale o che, per problematiche infettive, devono andare incontro ad estrazione di defibrillatore impiantabile e che pertanto risultano vulnerabili fino al successivo reimpianto.

Su questi bersagli si è sviluppata l'esperienza del defibrillatore indossabile. Il concetto alla base di questo dispositivo è quello di provvedere un monitoraggio a lungo termine delle aritmie ventricolari con la capacità di riconoscere e trattare ritmi defibrillabili in assenza di assistenza da parte di altri operatori. La presente rassegna ha come scopo quello di evidenziare brevemente le aree grigie in termini di stratificazione del rischio e discutere le nuove tecnologie per permettere una maggior sicurezza dei soggetti a rischio potenzialmente in maniera non invasiva e con risparmio di risorse.

**Parole chiave.** Defibrillatore impiantabile; Defibrillatore indossabile; Fibrillazione ventricolare; Morte cardiaca improvvisa; Tachicardia ventricolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of SCD: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
2. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.
3. Commissione Affari Sociali. Memoria Audizione XII. Roma, 18 giugno 2019. [https://www.camera.it/leg18/1099?slAnnoMese=201906&slGiorno=18&shadow\\_organoparlamentare=2812&primaConvUtile=ok](https://www.camera.it/leg18/1099?slAnnoMese=201906&slGiorno=18&shadow_organoparlamentare=2812&primaConvUtile=ok) [ultimo accesso 23 aprile 2020].
4. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden cardiac death in athletes. *JACC Heart Fail* 2018;6:30-40.
5. Nichol G, Sayre MR, Guerra F, Poole J. Defibrillation for ventricular fibrillation: a shocking update. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1496-509.
6. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2017;376:1737-47.
7. Ellenbogen KA, Wan C, Shavelle DM. Outcome of patients with in-hospital ventricular tachycardia and ventricular fibrillation arrest while using a wearable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2018;121:205-9.
8. Capucci A, Aschieri D, Guerra F, et al. Community-based automated external defibrillator only resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am Heart J* 2016;172:192-200.
9. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al.; Public-Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637-46.
10. Akel T, Lafferty J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2017;35:e12253.
11. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Prevalence, management, and outcome of adverse rhythm disorders in takotsubo syndrome: insights from the international multicenter GEIST registry. *Heart Fail Rev* 2019 Nov 11. doi: 10.1007/s10741-019-09856-4 [Epub ahead of print].
12. Stronati G, Guerra F, Urbinati A, Ciliberti G, Cipolletta L, Capucci A. Tachycardiomyopathy in patients without underlying structural heart disease. *J Clin Med* 2019;8:1411.
13. Gabrielli D, Benvenuto M, Baroni M, et al. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa mediante defibrillatore indossabile. *G Ital Cardiol* 2015;16:418-25.
14. Romanò M, Zorzoli F, Bertona R, et al. Il defibrillatore indossabile: evidenze cliniche e prospettive future. *G Ital Cardiol* 2018;19:448-59.
15. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, Reek S, Heilman MS, Szymkiewicz SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1253-6.
16. Kutiyifa V, Moss AJ, Klein H, et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015; 132:1613-9.
17. Wässnig NK, Günther M, Quick S, et al. Experience with the wearable cardioverter defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2016;134:635-43.
18. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al.; VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205-15.
19. Masri A, Altibi AM, Erqou S, et al. Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:152-61.
20. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e190-e252.
21. Olgin JE, Lee BK, Vittinghoff E, et al. Impact of wearable cardioverter-defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: as-treated and per-protocol analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020 Feb 21. doi: 10.1111/jce.14404 [Epub ahead of print].
22. Field ME, Page RL. Another shock for sudden death prevention after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1274-5.
23. Aschieri D, Penela D, Pelizzoni V, et al. Outcomes after sudden cardiac arrest in sports centres with and without on-site external defibrillators. *Heart* 2018;104:1344-9.
24. Cappato R, Hindricks G, Steffel J. The year in cardiology 2016: Arrhythmias and cardiac implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:238-46.
25. Reek S, Burri H, Roberts PR, Perings C, Epstein AE, Klein HU. The wearable cardioverter-defibrillator: current technology and evolving indications. *Europace* 2017;19:335-45.