

QUANDO IL DEFIBRILLATORE SI SCARICA, SIAMO CERTI VADA SEMPRE SOSTITUITO?

F. Stazi

Unità Operativa Complessa di Cardiologia 2,
Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

Abstract

I pazienti sottoposti a sostituzione di ICD sono differenti dai pazienti candidati al primo impianto del dispositivo e la loro maggiore compromissione si evince dai tassi di mortalità nel follow-up, che sono più alti rispetto a quelli che fanno seguito al primo impianto. Di conseguenza, poiché i pazienti destinati al primo impianto e quelli destinati alla sostituzione costituiscono due popolazioni differenti, non è corretto estrapolare ai secondi i benefici che gli ICD hanno mostrato nei primi. Le attuali conoscenze non consentono però di stabilire chi può giovare o meno dalla non sostituzione di un defibrillatore. I pochi dati disponibili sull'argomento sono quasi tutti retrospettivi e soprattutto mancano studi di confronto (sostituzione versus non sostituzione) capaci di mostrare il vero beneficio o meno di una sostituzione di defibrillatore. Basandosi sul solo rischio aritmico, nessun paziente può fare a meno con sicurezza della sostituzione del dispositivo, ma è anche vero che in considerazione delle comorbilità, dell'età spesso avanzata e del tasso non trascurabile di complicanze procedurali, il reale beneficio del cambio di generatore può essere in realtà inferiore a quello percepito e la decisione deve essere quindi individualizzata, tenendo anche conto della volontà del paziente.

I Defibrillatori Cardiaci Impiantabili (ICD) hanno ampiamente dimostrato la loro capacità di prevenire la morte improvvisa sia in prevenzione secondaria che in quella primaria e per tale motivo il loro utilizzo si è progressivamente incrementato. La durata media della batteria di tali dispositivi è di circa 5 anni e pertanto in molti pazienti essi devono essere sostituiti una o più volte e infatti le sostituzioni rappresentano il 20-40% di tutte le procedure di posizionamento di un ICD.

I pazienti sottoposti a sostituzione di ICD sono differenti dai pazienti candidati al primo impianto del dispositivo perché sono in genere più anziani, presentano più aritmie (usualmente fibrillazione atriale), hanno una classe NYHA spesso inferiore ed un valore medio di Frazione d'Eiezione del ventricolo sinistro (FE) superiore. Quest'ultimo dato è di non chiara spiegazione e potrebbe derivare, oltre che dagli effetti positivi della terapia medica cronica, anche da una sorta di selezione naturale che permetterebbe di far arrivare alla sostituzione solo quelli con funzione ventricolare sinistra meno compromessa. I pazienti destinati alla sostituzione presentano inoltre un maggior numero di comorbidità extracardiache (tab. I). La sostanziale maggiore compromissione di questi pazienti si riflette sui tassi di mortalità nel follow-up che sono più alti rispetto a quelli che fanno seguito al primo impianto: 5% a un anno, 10% a 2 anni, 14% a 3 anni e 25% a 5 anni¹. Di conseguenza, poiché i pazienti destinati al primo impianto e quelli destinati alla sostituzione costituiscono due popolazioni differenti, non è corretto estrapolare ai secondi i benefici che gli ICD hanno mostrato nei primi. Purtroppo i dati specifici relativi alle sostituzioni sono scarsi e quindi le indicazioni a tale procedura sono comunque la pedissequa replica di quelle codificate per il primo impianto.

Nella realtà clinica la sostituzione del defibrillatore è in genere un auto-

Tabella I - Characteristics of patients at initial ICD implantation and at the time of ICD replacement.

	Initial implantation (N=231)	Generator replacement (N=231)	p Value
Age, yrs	65±10 (66)	70±9 (70)	<0.01
White race	184 (80)	---	---
ICM	159 (69)	---	---
NICM	72 (31)	---	---
LVEF, %	23±6 (25)	33±14 (30)	<0.01
CRT-D	86 (37)	---	---
<i>Comorbidities</i>			
Chronic kidney disease (stage III or greater)	51 (22)	68 (29)	<0.01
Hypertension	170 (74)	189 (82)	<0.01
Diabetes	99 (43)	107 (46)	<0.01
Atrial fibrillation	37 (16)	56 (24)	<0.01
History of stroke	33 (14)	37 (16)	0.13
Dialysis dependent	1 (<1)	2 (1)	0.50
Neoplastic disease	6 (3)	33 (14)	<0.01
Cognitive impairment	5 (2)	9 (4)	0.13
Nursing facility resident	1 (<1)	2 (1)	0.50
<i>Medication use</i>			
ACE inhibitor or ARB	198 (86)	194 (84)	0.39
Beta-blocker	177 (77)	200 (87)	<0.01
Antiarrhythmic drug	29 (13)	37 (16)	0.10

Values are mean ± SD (median) or n (%).

ACE=Angiotensin-Coverting Enzyme; ARB=Angiotensin Receptor Blocker; CRT-D=Cardiac Resynchronization Therapy with a Defibrillator; ICD=Implantable Cardioverter-Defibrillator; ICM=Ischemic CardioMyopathy; LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction; NICM=NonIschemic CardioMyopathy.

matismo cui si procede senza ridiscuterne l'opportunità o meno. Il defibrillatore è infatti spesso percepito, sia dal paziente che dal medico, come una terapia a vita e quindi l'opzione della sua non sostituzione non è neanche presa in considerazione. Questo approccio automatico non è però corretto e l'esaurimento della batteria del defibrillatore deve invece costituire il momento in cui il paziente viene rivalutato e in cui si riconsidera l'effettiva opportunità o meno di procedere alla sostituzione del dispositivo, tenendo conto non solo del profilo di rischio aritmico del paziente ma anche del suo profilo di rischio globale. Il potenziale beneficio di un ICD dipende infatti dal rapporto tra il rischio di morte improvvisa aritmica ed il rischio di morte totale: bisognerebbe perciò individuare da un lato coloro che hanno comunque un tasso di mortalità talmente elevato, anche dopo la sostituzione dell'ICD, da rendere nullo il beneficio fornito dalla procedura e, dall'altro lato, coloro che invece hanno un rischio di SCD talmente basso da rendere la sostituzione conseguentemente superflua. In altre parole, una corretta stratificazione prognostica dovrebbe identificare quei soggetti che sono talmente ad alto rischio da avere un destino infausto indipendentemente dal cambio o meno dell'ICD e coloro che sono invece talmente a basso rischio da non aver bisogno del defibrillatore.

I dati della letteratura

Al momento della sostituzione ci si trova davanti a due differenti sottogruppi di pazienti: coloro il cui defibrillatore è entrato in funzione e coloro in cui invece il dispositivo è rimasto inerte e che rappresentano circa i due terzi del totale ². Il rischio aritmico, cioè la probabilità di ricevere terapie appropriate dal dispositivo per il trattamento di aritmie ventricolari potenzialmente fatali, di queste due gruppi è, come vedremo, molto differente. Nell'ambito di coloro che non hanno ricevuto terapie dal proprio dispositivo sono poi evidenziabili tre ulteriori sottogruppi: quelli in cui la FE è rimasta depressa, quelli in cui la FE è migliorata ma si è comunque mantenuta sotto al valore soglia (35%) che fa scattare l'indicazione al dispositivo e quelli, infine, in cui la FE è cresciuta al punto da essere divenuta superiore al 35%. Nel complesso, coloro che al momento della sostituzione non rientrerebbero in quanto richiesto dalle Linee Guida per l'impianto del defibrillatore (assenza di terapie ricevute e FE superiore al 35%) costituiscono circa un quarto del totale ³.

Il rischio aritmico di coloro che al tempo della sostituzione hanno già ricevuto una terapia antitachicardica varia leggermente nelle differenti casistiche, ma si mostra sempre comunque elevato: 51.1% di terapie a 5 anni ²; 32.4% ad 1 anno, 41.3% a 2 anni e 48.1% a 3 anni ⁴; 46% a 40 mesi ⁵; 18.4% per anno ⁶.

Il rischio aritmico di coloro in cui il primo defibrillatore non è mai intervenuto è invece molto minore: 7% di terapie per anno ¹; 25.7% a 5 anni ²; 10.6% ad 1 anno, 17.6% a 2 anni e 21.4% a 3 anni ⁴; 16.2% a 42 mesi ⁵; 5.8% per anno ⁶.

Nell'ambito dei soggetti che non hanno ricevuto terapie dal defibrillatore, il rischio aritmico varia col variare della FE. In quelli in cui la FE è migliorata al punto da superare il 35%, quei pazienti cioè che non rientrerebbero più nelle Linee Guida per l'impianto, il rischio è minimo in tutte le casistiche: 2.2% ⁶; 5% ¹; 11.6% a 5 anni ⁵; 2.8% per persona per anno ³. In quelli in cui la

FE è migliorata ma si mantiene ancora sotto il 35% il rischio è intermedio, 6%⁷, mentre in coloro che hanno una FE invariata il rischio è maggiore e si attesta intorno al 12%¹. Nel complesso il rischio aritmico di chi ha ancora indicazione all'impianto per criteri di FE è del 10.7% per persona per anno³.

L'insieme di questi dati ci mostra quindi che il rischio aritmico di chi ha già ricevuto una terapia dal defibrillatore è alto e tale da giustificare senz'altro la sostituzione del dispositivo. I dati ci dicono però anche che il rischio di chi invece non avrebbe più un'indicazione all'impianto (assenza di terapie ricevute e FE migliorata) è sicuramente inferiore ma non così basso da permettere di evitare con tranquillità la sostituzione del defibrillatore. In questo secondo gruppo di pazienti la decisione di sostituire o meno il defibrillatore deve quindi derivare da una valutazione più globale, in cui venga confrontato il rischio aritmico del singolo paziente, che abbiamo detto basso ma non nullo, con quello che è il suo rischio di morte totale e con il rischio di complicanze legate alla procedura.

Lo studio più completo che ha valutato il rischio di complicanze a seguito di sostituzione del defibrillatore è il REPLACE⁸, che ha mostrato un tasso di eventi maggiori (necessità di reintervento per malfunzionamento o dislocazione di catetere, ematoma, infezione) del 4% e di complicanze minori del 7.4%. In un altro studio⁹, il tasso di complicanze, sia maggiori che minori, era del 4.3% e si ripercuoteva (HR 4.15) su un aumentato rischio di morte a 6 mesi dalla sostituzione. A questi dati bisogna poi aggiungere un rischio di comparsa tardiva di danni degli elettrocatereteri dell'1.2%¹⁰ e un tasso non trascurabile di shock inappropriati: 4.69% a 26 mesi e 8.27% a 30 mesi¹¹.

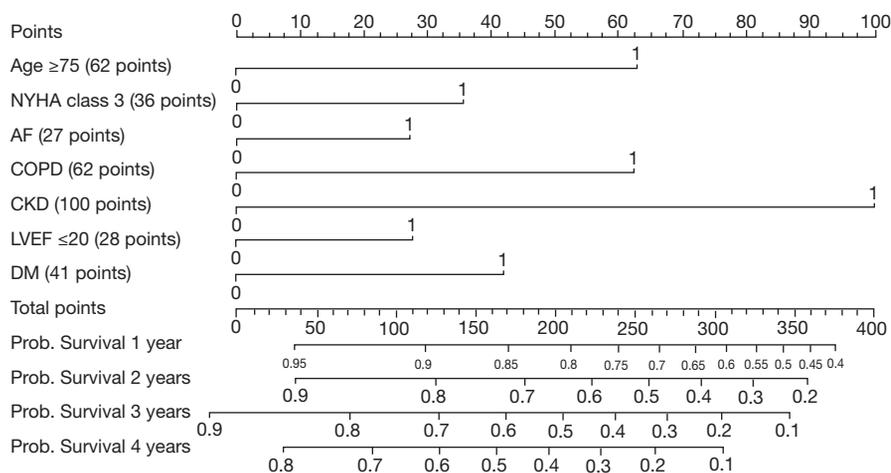
Più difficile è valutare il rischio di morte non aritmica. Le Linee Guida richiedono una spettanza di sopravvivenza superiore ad un anno, con una qualità di vita accettabile, ma questa valutazione è spesso difficile nel singolo paziente. Una possibile soluzione al problema potrebbe venire dall'introduzione di risk score concettualmente assimilabili a quel CHADSVaSc che tanto successo ha avuto nell'influenzare la terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale. L'obiettivo dovrebbe essere il tenere conto delle caratteristiche cliniche dei soggetti per escludere dalla sostituzione il sottogruppo di pazienti che gli algoritmi di stratificazione del rischio identificano come a più alto rischio di morte totale e che pertanto non dovrebbero ricavare sostanziale beneficio dalla procedura.

Uno di questi calcolatori del rischio finalizzato a predire l'efficacia degli ICD è stato desunto dalla popolazione del MADIT II. I pazienti sono stati caratterizzati in base alla presenza di 5 fattori di rischio puramente clinici: età >70 anni, classe NYHA > II, azotemia >26 mg/dl, presenza di fibrillazione atriale, durata del QRS >120 msec. Al termine di un follow-up di circa 8 anni, la probabilità di morte nell'intera popolazione era del 54%, con i soggetti trattati con ICD che beneficiavano di una riduzione significativa di tale rischio rispetto a coloro che erano stati inclusi nel gruppo placebo (50 vs 64%, $p < 0.001$). L'effetto benefico dell'ICD non era però omogeneo in tutta la popolazione ma differiva in base al numero di fattori di rischio presenti; era infatti massimo nei soggetti senza alcun fattore di rischio (sopravvivenza dei pazienti con ICD 75% vs 58% dei pazienti non-ICD), intermedio nei pazienti con 1 o 2 fattori di rischio (sopravvivenza dei pazienti con ICD 47% vs 31% dei pazienti non-ICD) ed assente in coloro che presentavano almeno 3 fattori

di rischio (sopravvivenza dei pazienti con ICD 19% vs 17% dei pazienti non-ICD) e che costituivano il 17% dell'intera popolazione. Limitando l'impianto dell'ICD ai soli pazienti con non più di due fattori di rischio, il numero di ICD impiantati necessari per salvare 1 vita si riduceva a 6¹².

Un ulteriore modello è stato elaborato avvalendosi dei dati del Medicare americano relativi a circa 45.000 pazienti portatori di ICD¹³. L'acronimo SHOCKED appositamente ideato deriva dai 7 fattori di rischio presi in considerazione in questo calcolatore del rischio: Seniors (età >75 anni), Heart failure (classe III NYHA), Out of rhythm (per la presenza di fibrillazione atriale), Chronic obstructive pulmonary disease (BPCO), Kidney disease (malattia renale cronica), Ejection fraction (FE \leq 20%) e Diabete mellito. Ognuno di questi fattori di rischio corrisponde ad un punteggio e la somma totale permette, con l'ausilio del normogramma riportato in fig. 1, di calcolare la probabilità di sopravvivenza a 4 anni. La mortalità totale aumenta nei vari quintili di rischio, raggiungendo ad esempio il 65% a 3 anni in coloro con >246 punti totali. La stima della mortalità complessiva attesa, ottenibile mediante il calcolo di questi facili parametri clinici, potrebbe quindi influenzare la decisione di sostituire o meno un ICD.

Mentre i due precedenti algoritmi sono stati desunti da popolazioni destinate al primo impianto di ICD, il REPLACE DARE score¹⁴ è stato invece appositamente delineato su pazienti sottoposti a sostituzione. Il calcolatore si basa su 6 variabili cliniche: ricovero per scompenso nei 12 mesi precedenti (no = 0 punti, sì = 1 punto), classe NYHA (I-II = 0 punti, III-IV = 1 punto), in-



A normogram is presented for the estimation of survival 1 to 4 years after Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) implantation on the basis of the 7 "SHOCKED" risk factors from the abbreviated model. To calculate patient survival probabilities, obtain points for each covariate value by dropping a vertical line from the points axis to the value of each covariate, calculate the total points obtained from all 7 covariate values, and then drop a vertical line from the total points axis to locate the associated probability of survival for the patient at the time point of interest after the procedure. AF=Atrial Fibrillation; CKD=Chronic Kidney Disease; COPD=Chronic Obstructive Pulmonary disease; DM=Diabetes Mellitus; LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA=New York Heart Association.

Fig. 1. Normogram for determination of Survival Probabilities after ICD Implantation.

sufficienza renale (da 1 a 5 punti in base alla gravità), uso di antiaritmici di I o III classe (no = 0 punti, sì = 1 punto), storia di cerebrovasculopatia (no = 0 punti, sì = 1 punto), età (<63 anni = 0-1 punto, 63-72 = 2 punti, 73-79 = 3 punti, ≥80 = 4 punti). Applicando questo score, la mortalità totale 6 mesi dopo la sostituzione era 1% in coloro che avevano 0 punti e, ad esempio, 55.6% in quelli con 7 punti, con un hazard ratio di 1.795 per ogni aumento di un punto dello score.

I risultati di questi calcolatori, tutti applicabili in pratica clinica⁶, sembrano assai interessanti anche per la facilità ed economicità dell'acquisizione dei dati necessari, ma devono comunque essere sottoposti a verifica in trial appositamente disegnati.

Coinvolgimento del paziente

Nella decisione se sostituire o meno un defibrillatore non si può poi prescindere dal coinvolgimento del paziente che, tra l'altro, a differenza di quanto succede al momento del primo impianto, ha ormai chiaro il significato e le possibili conseguenze del vivere con un defibrillatore. Inoltre, essendo trascorsi alcuni anni rispetto al momento dell'impianto, le preferenze e le riflessioni del paziente sul tipo di morte e sul rapporto tra quantità e qualità di vita possono essersi modificate¹⁵.

È bene ricordare che un paziente capace di intendere e di volere ha il diritto legale di rifiutare o di chiedere il ritiro di ogni tipo di trattamento, indipendentemente dal suo essere in stato terminale o meno e indipendentemente dal fatto che tale trattamento prolunghi o meno la vita o che la sua sospensione possa portare al decesso. Se il paziente è incapace, chi ne ha la tutela legale ha questi stessi diritti.

Solo il magistrato può dichiarare l'incapacità di intendere e di volere di un individuo. Un paziente ha inoltre il diritto di rifiutare un trattamento cui aveva in precedenza acconsentito qualora tale trattamento non si concili più con i suoi obiettivi perché questi si sono modificati nel tempo (per esempio privilegiando la riduzione della sofferenza a scapito del prolungamento dell'esistenza), oppure se il disagio associato al trattamento è percepito superiore ai possibili benefici¹⁶. Va inoltre ricordato che eticamente e legalmente la mancata sostituzione di un defibrillatore non costituisce eutanasia o suicidio assistito. La differenza rispetto a quest'ultimo è di duplice natura, da un lato l'intento del medico, dall'altro la causa della morte.

Non sostituendo il defibrillatore, l'intento del medico non è infatti quello di procurare un danno al malato, quanto quello di rimuovere un trattamento che il paziente percepisce non utile o gravoso e la causa di un eventuale decesso non è l'intervento stesso del medico quanto la patologia sottostante del paziente¹⁷.

Conclusioni

Le attuali conoscenze non consentono di stabilire chi può giovare o meno della mancata sostituzione di un defibrillatore. I pochi dati disponibili sull'argomento sono quasi tutti retrospettivi e soprattutto mancano studi di con-

fronto (sostituzione versus non sostituzione) capaci di mostrare il vero beneficio della sostituzione. Basandosi sul solo rischio aritmico, nessun paziente può fare a meno con sicurezza della sostituzione del dispositivo, ma è anche vero che in considerazione delle comorbidità, dell'età spesso avanzata e del tasso non trascurabile di complicanze procedurali, il reale beneficio del cambio di generatore può essere in realtà inferiore a quello percepito.

La sostituzione "automatica" del dispositivo è prassi non corretta e, come detto, l'esaurimento della batteria del dispositivo deve essere il momento di una rivalutazione complessiva delle condizioni del paziente, del suo rischio di morte aritmica e del suo rischio di morte globale e la decisione conseguente deve essere individualizzata e non può prescindere da un informato coinvolgimento del paziente e/o dei suoi familiari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Madhavam M, Waks JW, Friedman PA et al.* Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator generator replacement for primary prevention of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9 (3):e003283
- 2) *Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA.* Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001289
- 3) *Kini V, Soufi MK, Deo R et al.* Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2388-94
- 4) *Erkagic D, Sperzel J, Stiller S et al.* Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the Incidence free Survival after ICD Replacement (INSURE) trial: a prospective multicenter study. *Eur Heart J* 2013; 34:130-137
- 5) *Kawata H, Hirai T, Doukas D et al.* The occurrence of implantable cardioverter defibrillator therapies after generator replacement in patients who no longer meet primary prevention indications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27:724-729
- 6) *Barra S, Goonewardene M, Heck P et al.* Implantable cardioverter-defibrillator elective generator replacement: a procedure for all? *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 45: 209-218
- 7) *Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares et al.* Changes in follow-up left ventricular ejection fraction associated with outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:524-531
- 8) *Poole JE, Gleva MJ, Mela T et al.* Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures. Results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010; 122:1553-61
- 9) *Krahn A, lee DS, Birnie D et al.* Predictors of short-term complications after implantable cardioverter-defibrillator replacement. Results from the Ontario ICD database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:136-142
- 10) *Nichols CI, Vose JG, Mittal S.* Incidence and costs related to lead damage occurring within the first year after a cardiac implantable electronic device replacement procedure. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e002813
- 11) *Lewis KB, Stacey D, Carroll SL, Boland L, Sikora L, Birnie D.* Estimating the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillator generator replacement: a systematic review. *PACE* 2016; 39:709-722
- 12) *Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT et al.* Applicability of a risk score for predic-

tion of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2075-79

- 13) *Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S et al.* Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1647-55
- 14) *Chung MK, Holcomb RG, Mittal S et al for the REPLACE investigators.* REPLACE DARE (Death After Replacement Evaluation) Score. Determinants of all-cause mortality after implantable device replacement or upgrade from the REPLACE registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:1048-56
- 15) *Kramer DB, Buxton AE, Zimetbaum PJ.* Time for a change - new approach to ICD replacement. *N Engl J Med* 2012; 366:291-293
- 16) *Lampert R, Hayes DL, Annas GJ et al.* HRS expert consensus statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7:1008-26
- 17) *Wright GA, Klein GJ, Gula LJ.* Ethical and legal perspective of implantable cardioverter defibrillator deactivation or implantable cardioverter defibrillator generator replacement in the elderly. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28:43-49