

# ***Scheda di presentazione del Progetto P15-03***

## ***“Fattori Predittivi di Rischio nella Sindrome di Brugada”***

### **Indice generale**

1	Struttura proponente: .....	2
2	Responsabile del Progetto: .....	2
3	Titolo del Progetto: .....	2
4	Descrizione del Progetto.....	2
4.1	Condizioni di Contesto e Premesse .....	2
4.2	Razionale e Obiettivi del Progetto .....	4
4.3	Modello di Riferimento .....	4
5	Criteri e indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi .....	8
6	Aspetti Organizzativi .....	8
6.1	Stato di avanzamento .....	8
6.2	Fasi e tempi di realizzazione stimati:.....	8
6.3	Articolazioni organizzative interessate:.....	8
6.4	Collaborazioni con altre Strutture Aziendali o altri soggetti esterni:.....	8
6.5	Trasferibilità dei risultati previsti dal Progetto: .....	8
7	Risorse da destinare al progetto.....	8
7.1	Professionali.....	8
7.2	Strumentazione .....	9
7.3	Finanziamento Richiesto.....	9
7.4	Contropartita per lo sponsor .....	9

## **1 Struttura proponente:**

USC Cardiologia 1 – USS Elettrofisiologia ed elettrostimolazione

## **2 Responsabile del Progetto:**

Dott. Antonello Gavazzi - Direttore USC Cardiologia 1

Telefono: 035-266953

e-mail: [agavazzi@ospedaliriuniti.bergamo.it](mailto:agavazzi@ospedaliriuniti.bergamo.it)

## **3 Titolo del Progetto:**

“Fattori Predittivi di Rischio nella Sindrome di Brugada”

## **4 Descrizione del Progetto**

### **4.1 Condizioni di Contesto e Premesse**

La sindrome di Brugada è stata descritta per la prima volta nel 1992 come una patologia che predispone a morte cardiaca aritmica improvvisa individui senza cardiopatia strutturale<sup>1</sup>. Tale patologia risulta essere secondaria ad una alterazione genetica a carico dei canali del sodio dei miociti, che provocano uno squilibrio del potenziale di membrana tale da favorire aritmie ventricolari maligne.

I pazienti evidenziano un particolare pattern elettrocardiografico, che può essere presente spontaneamente, oppure può essere occulto: in questo caso è possibile renderlo manifesto mediante la somministrazione endovenosa di farmaci bloccanti i canali del sodio, ad esempio ajmalina o flecainide<sup>2</sup>. Questo profilo elettrocardiografico ha una prevalenza nella popolazione generale di 1 su 1000 soggetti<sup>3</sup> e rappresenta un riscontro tutt'altro che raro nella pratica clinica. La prima difficoltà che si incontra nella diagnosi dei pazienti con sindrome di Brugada è l'aspecificità del pattern elettrocardiografico, infatti la sola presenza del pattern elettrocardiografico non è sufficiente per una corretta stratificazione del profilo di rischio aritmico,.

Tali elementi complicano la scelta del trattamento per i soggetti con diagnosi elettrocardiografica della malattia, in assenza di episodi aritmici documentati, in quanto l'unica terapia dimostratasi ad oggi efficace nel prevenire la morte aritmica improvvisa è l'impianto di un defibrillatore sottocutaneo. La maggior parte dei farmaci antiaritmici a disposizione non trovano indicazione nel contesto della sindrome di Brugada e sono al contrario controindicati. La chinidina era stata proposta come possibile terapia farmacologica per ridurre il rischio di aritmie mortali<sup>4</sup>, tuttavia non esistono studi clinici controllati che ne confermino l'efficacia. Inoltre ad oggi esiste in letteratura una generale discordanza dei dati sull'incidenza annuale di aritmie mortali riscontrate al follow-up di questi pazienti; ovvero esiste discordanza circa la severità della patologia, e ciò ostacola la formulazione di raccomandazioni terapeutiche. Brugada et al. nel 1998<sup>5</sup> e nel 2003<sup>6</sup> hanno riportato un'incidenza di morte/arresto cardiaco tra i pazienti “asintomatici” (che non avessero mai avuto sincopi o aritmie ventricolari o arresto cardiaco resuscitato) del

2.7%/anno e del 4.1%/anno, rispettivamente. L'incidenza annuale di eventi fra pazienti aventi le stesse caratteristiche, è risultata 1.1% nello studio FINGER<sup>7</sup>, 1.6% nello studio di Delise et al. del 2011<sup>8</sup>, 1.5% nello studio PRELUDE<sup>9</sup>: percentuali molto più basse di quelle riportate nei registri di Brugada et al.

Da diversi studi<sup>10-14</sup> presenti in letteratura sono stati proposti differenti stratificatori che potrebbero permettere di individuare i soggetti a più alto rischio di eventi e che pertanto possano beneficiare dell'impianto di un defibrillatore. Ad oggi non è ancora chiaro quale sia il peso di ciascuno stratificatore, motivo per cui non è disponibile un percorso condiviso di stratificazione del rischio aritmico nella popolazione con pattern ECG tipo Brugada.

## Bibliografia

[1] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6.

[2] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation 2000;101:510–5.

[3] Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. Curr Opin Cardiol 2009;24:74–81.

[4] Viskin S, Wilde AA, Tan HL, et al. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. Heart Rhythm 2009;6:401–4.

[5] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation 1998;97:457–60.

[6] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. Circulation 2003;108:3092–6.

[7] Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome Registry. Circulation 2010;121:635–43.

[8] Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. Eur Heart J 2011;32:169–76.

[9] Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimulation preDICTive value) registry. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 3;59(1):37-45.

[10] Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with

the electrocardiographic pattern of right bundlebranch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73– 8.

[11] Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514 –9.

[12] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–7.

[13] Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002;23:1394–401.

[14] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–346.

## **4.2 Razionale e Obiettivi del Progetto**

Approfondire la conoscenza della sindrome di Brugada e valutare il rischio aritmico in prevenzione primaria (assenza di precedenti episodi aritmici maggiori) dei pazienti con pattern ECG tipo Brugada.

## **4.3 Modello di Riferimento**

Dall'analisi dei lavori scientifici oggi a disposizione è stata creata una flow-chart di gestione/stratificazione dei pazienti con pattern ECG tipo Brugada. I pazienti nella pratica clinica vengono oggi suddivisi in due categorie:

- A. I pazienti con ECG diagnostico per pattern Brugada seguiranno il percorso di stratificazione A (ALLEGATO 1)
- B. I pazienti con ECG sospetto ma non diagnostico per pattern Brugada che vengono sottoposti a test farmacologico con ajmalina (in regime di day-hospital), solo in caso di slatentizzazione del pattern Brugada seguiranno il percorso B (ALLEGATO 2).

Al fine di conseguire gli obiettivi descritti è intenzione dell'USC Cardiologia avvalersi dell'attività di un medico cardiologo libero professionista che si occuperà di effettuare:

1. Una revisione della letteratura
2. Una valutazione retrospettiva della casistica ospedaliera
3. La raccolta dati, data entry e analisi dei dati della nuova casistica che si presenterà presso l'USC Cardiologia durante il periodo di studio (1 anno).

I dati che verranno raccolti su supporto informatico che verrà appositamente predisposto, sono di seguito elencati:

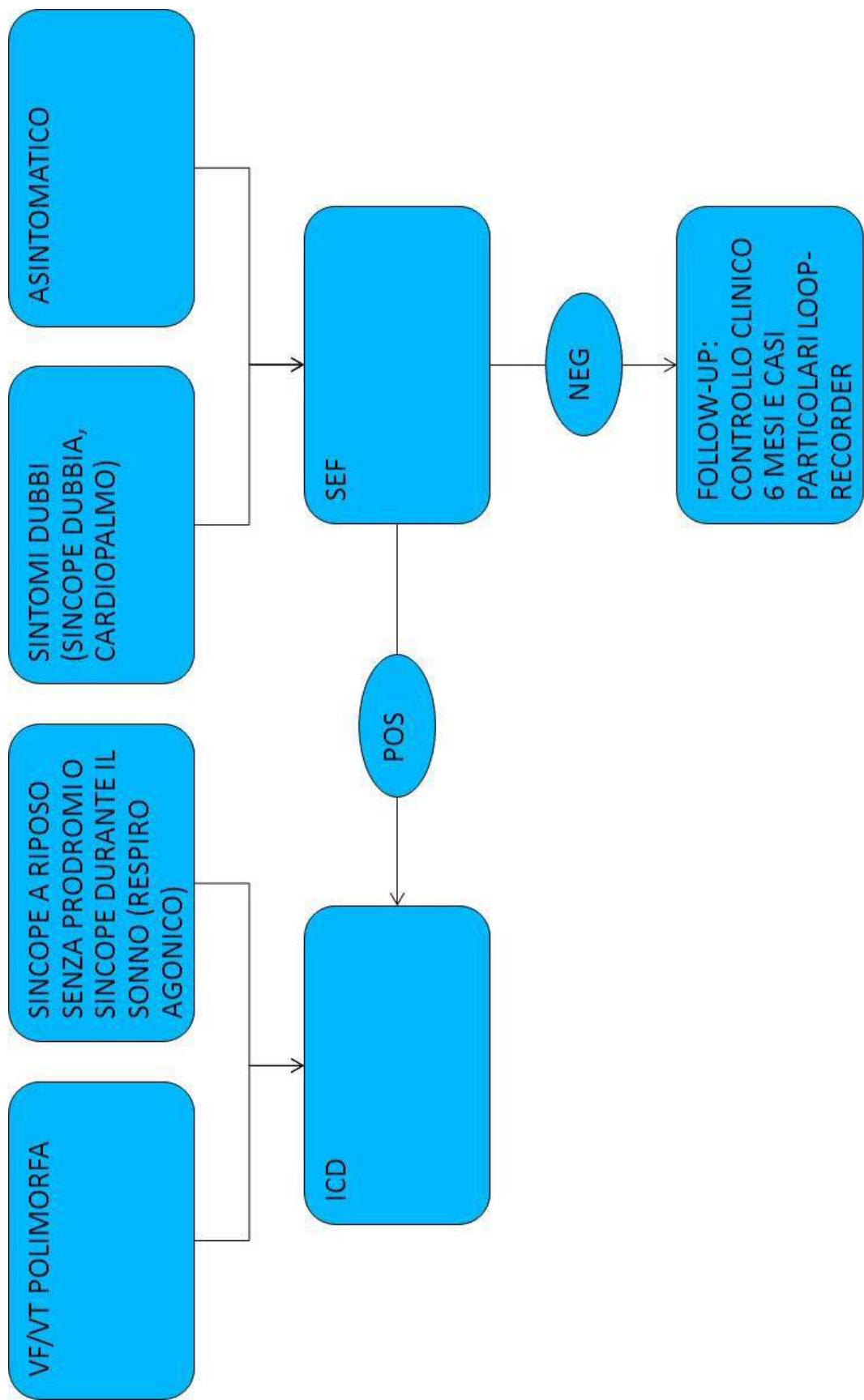
Codice identificativo del paziente

- ⇒ Età
- ⇒ Sesso
- ⇒ Storia familiare di morte improvvisa in età < 45 anni
- ⇒ Storia familiare di diagnosi di Sindrome di Brugada
- ⇒ Anamnesi positiva per aritmie ventricolari maggiori (fibrillazione ventricolare/tachicardia ventricolare)
- ⇒ Anamnesi positiva per sincope
- ⇒ Anamnesi positiva di respiro agonico notturno
- ⇒ Presenza di elettrocardiogramma con pattern tipo 1 spontaneo all'ECG basale o durante monitoraggio Holter
- ⇒ Slatentizzazione di pattern tipo 1 dopo test all'ajmalina
- ⇒ Parametri elettrocardiografici (es. intervallo PR, QRS, QTc, etc)
- ⇒ Anamnesi positiva per aritmie sopraventricolari
- ⇒ Risultati raccolti durante studio elettrofisiologico (refrattarietà ventricolare, presenza di frammentazione del QRS, etc)
- ⇒ Raccolta dati emersi dall'interrogazione dei sistemi impiantabili di monitoraggio elettrocardiografico (loop-recorder)
- ⇒ Presenza/assenza di mutazioni identificate come responsabili della Sindrome di Brugada (ad es: mutazione a carico del gene SCN5A codificante per la subunità alfa del canale del sodio)
- ⇒ Raccolta dati emersi dall'interrogazione del defibrillatore impiantabile (ICD)

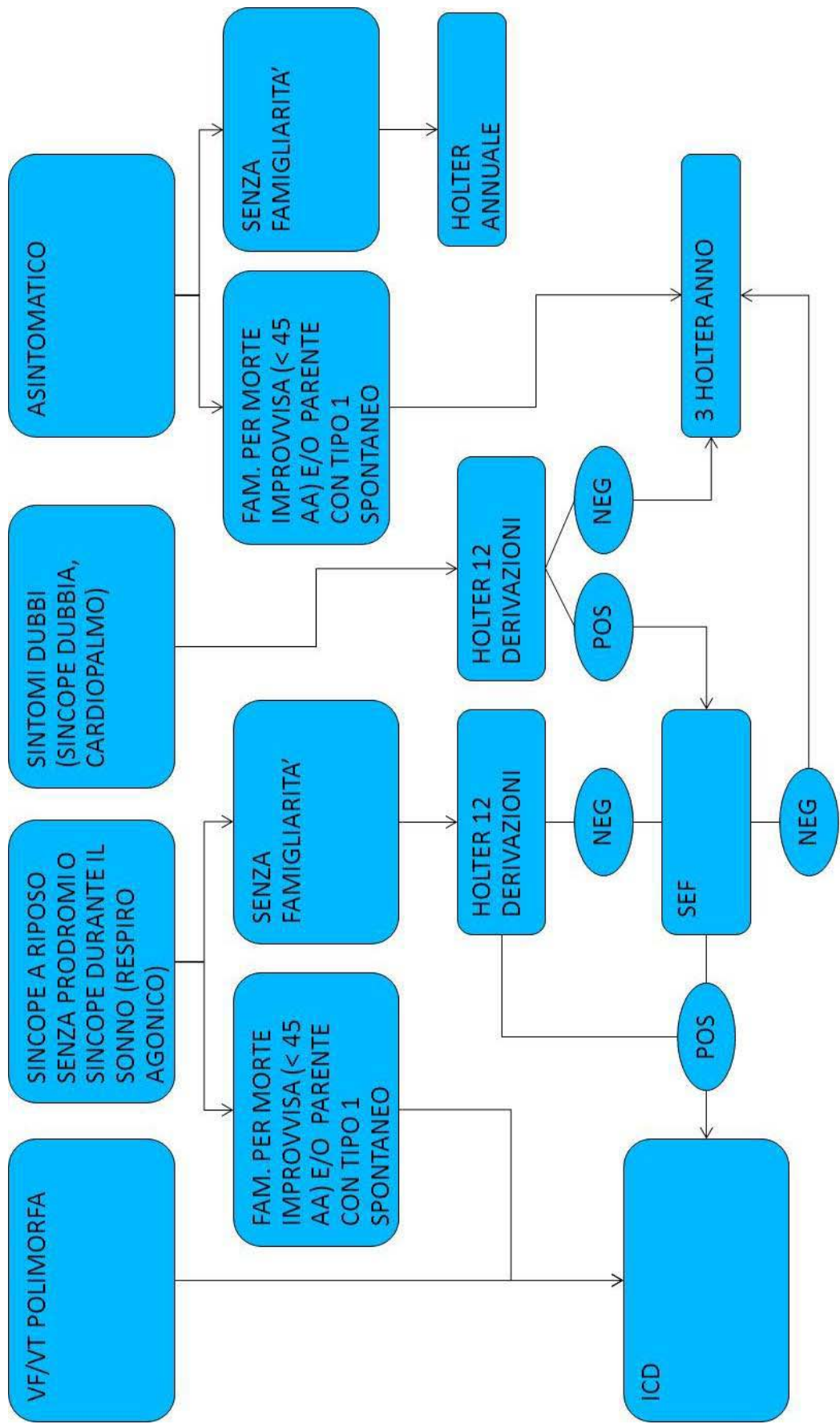
I pazienti reclutati nello studio firmeranno modulo di consenso informato.

Lo studio verrà sottoposto all'approvazione del Comitato di Bioetica dell'Azienda Ospedaliera.

ALLEGATO 1: PATTERN ECG TIPO BRUGADA SPONTANEO



ALLEGATO 2: PATTERN TIPO BRUGADA INDOTTO



## **5 Criteri e indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi**

Sulla base dei dati sopra-indicati saranno identificati i pazienti a maggior rischio aritmico e, seguendo le flow-chart allegate, si evince che i pazienti a maggior rischio aritmico saranno sottoposti ad impianto di defibrillatore automatico, mentre i pazienti a minor rischio saranno seguiti secondo un follow-up appropriato (ECG-Holter seriati, impianto di loop-recorder).

## **6 Aspetti Organizzativi**

### **6.1 Stato di avanzamento**

☐ realizzato    ☒ progettato

### **6.2 Fasi e tempi di realizzazione stimati:**

Si prevede di effettuare un anno di raccolta dati.

### **6.3 Articolazioni organizzative interessate:**

Il progetto sarà seguito dai medici dell'USS Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione

### **6.4 Collaborazioni con altre Strutture Aziendali o altri soggetti esterni:**

Non previste.

### **6.5 Trasferibilità dei risultati previsti dal Progetto:**

Si prevede di produrre risultati scientifici che saranno oggetto di pubblicazione.

## **7 Risorse da destinare al progetto**

### **7.1 Professionali**

Si richiede la presenza di un medico specialista in cardiologia con contratto libero professionale che possa seguire il progetto.



## **7.2   *Strumentazione***

Non prevista.

## **7.3   *Finanziamento Richiesto***

Euro 45.000 destinati a pagare il contratto libero professionale del medico.

## **7.4   *Contropartita per lo sponsor***

Non è prevista nessuna contropartita per il/i finanziatore/i o sponsor.