LA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SCOMPENSO CARDIACO: ABLAZIONE DELLA GIUNZIONE ATRIO-VENTRICOLARE E TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

A. Proclemer, D. Pavoni, G. Allocca, D Facchin, M. Ghidina , R Ometto #, C. Bonanno #

U.O. di Cardiologia – Az. Osp. S. Maria della Misericordia, Fondazione IRCAB – Udine
U.O. di Cardiologia – Az. Osp. S. Bortolo - Vicenza

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica appare relativamente alta è pari al 20% (1-2), ma può raggiungere il 40% nei pazienti più compromessi (3). La relazione esistente tra FA ed insufficienza cardiaca risulta complessa, ma tre sono i fattori che vi contribuiscono in modo più eclatante: 1) la perdita del contributo atriale, 2) l'irregolarità della frequenza cardiaca 3) la frequenza ventricolare spesso non controllata.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca e FA permanente ad elevata risposta ventricolare nonostante terapia farmacologia, il trattamento con ablazione della giunzione atrio ventricolare (AV) ed impianto di pace maker convenzionale ("ablate and pace") si associa ad un significativo miglioramento clinico-strumentale (4-6). I presupposti all'impiego della procedura tradizionale di "ablate and pace" sono costituiti dalla regolarizzazione della frequenza cardiaca e dalla normalizzazione dei suoi valori. Nell'ampia casistica della Mayo Clinic (7) includente 150 pazienti trattati con "ablate and pace" per FA refrattaria e con follow-up medio di 36 mesi, la sopravvivenza nei pazienti senza storia di infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio ed impiego di farmaci cardioattivi, risulta analoga a quella di una popolazione sovrapponibile per età e sesso. In presenza di pregresso infarto miocardico, episodi di insufficienza cardiaca ed uso di farmaci cardioattivi, la sopravvivenza risulta significativamente inferiore nei confronti della popolazione di controllo. Se da un lato questi dati confermano la relativa sicurezza della terapia con "ablate and pace" in un sottogruppo di pazienti con caratteristiche cliniche più favorevoli, dall'altra fanno ipotizzare un ruolo sfavorevole della stimolazione ventricolare destra apicale nei pazienti più compromessi. La nostra esperienza comprende 117 pazienti (66 di sesso femminile, 51 di sesso maschile, età media 68.7±10.6) sottoposti a procedura di "ablate and pace"in era pre-resincronizzazione con sito di stimolazione ventricolare destro apicale per FA permanente, ad alta frequenza ventricolare e refrattaria alla terapia farmacologia. La maggior parte dei pazienti era affetta da cardiopatia (85 pz., 76%), rappresentata da cardiomiopatia dilatativa (28 pz), cardiopatia valvolare (29 pz), ipertensiva (16), ischemica (12 pz) e da altre cardiopatie (10 pz). Nei 103 pazienti in cui era nota la frazione di eiezione (FE), che risultava >40% in 63 pazienti e ≤40% in 40 pazienti, abbiamo analizzato retrospettivamente la mortalità totale durante un follow-up medio di 4,5 anni ± 3,4 anni (fig. 1). Nel corso del follow-up non si è osservata una differenza significativa in termini di sopravvivenza tra il gruppo di pazienti con FE >40% e il gruppo con FE ≤ 40%, in parte attribuibile ad un numero non trascurabile di morti non cardiache in entrambe i gruppi (fig.2).

Negli ultimi anni è emerso che la stimolazione ventricolare destra apicale, causando una dissincronia di attivazione inter-ventricolare ed intra-ventricolare sinistra, può comportare degli effetti emodinamici e metabolici sfavorevoli. Un modello clinico che ben si presta alla valutazione degli effetti clinici della terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca e FA permanente è rappresentato dai pazienti trattati con ablazione a radiofrequenza della giunzione AV. E' noto che alcuni di essi possono presentare un quadro clinico di scompenso cardiaco persistente o progressivo se stimolati in modo convenzionale e quindi con anormale sequenza di attivazione del ventricolo sinistro. La stimolazione apicale del ventricolo destro produce infatti lo stesso pattern dell'elettrocardiografico e le stesse anormalità funzionali che si osservano in presenza di un significativo rallentamento della conduzione

intraventricolare sinistra, potendo comportare quindi un peggioramento dello stato clinico soprattutto nei soggetti con preesistente disfunzione ventricolare sinistra. Negli ultimi anni studi osservazionali e randomizzati hanno confrontato gli effetti clinici della resincronizzazione cardiaca rispetto alla stimolazione convenzionale permanente in pazienti con FA di lunga durata e blocco AV di grado avanzato.

Studi osservazionali

Leon e al. (4) hanno valutato 20 pazienti consecutivi con classe funzionale molto compromessa (III-IV), FE del ventricolo sinistro < 35%, pregressa ablazione a RF della giunzione AV(oltre 6 mesi) abbinata a pacing ventricolare destro apicale. Nei 17 pazienti sopravvissuti, dopo "up-grading" a stimolazione biventricolare si è osservato ad un follow-up medio di 17 mesi un miglioramento significativo della classe funzionale (+29%), della FE (+44%) ed una riduzione del diametro diastolico (-6,5 %) e sistolico (-8,5 %) del ventricolo sinistro. Contemporaneamente la numerosità delle ospedalizzazioni è diminuita dell'81% e i parametri che definivano la qualità della vita sono migliorati del 33%. Tali benefici sono risultati comparabili a quelli osservati negli studi condotti su pazienti in ritmo sinusale, a conferma che la stimolazione biventricolare agisce prevalentemente tramite resincronizzazione ventricolare più che per ottimizzazione della sincronizzazione AV. Il fatto che tali vantaggi sono stati ottenuti ad un intervallo di tempo di oltre 6 mesi dopo ablazione della giunzione AV, fa escludere che la regolarizzazione della risposta ventricolare in corso di FA sia responsabile di tale andamento.

Risultati del tutto sovrapponibili sono stati riportati nello studio di Valls-Bertaut e al. (5), che ha incluso 16 pazienti con FA permanente trattati con ablazione a RF della giunzione AV e stimolazione ventricolare destra apicale. Dopo un follow-up medio di 20 mesi è stato necessario un "up-grading" a stimolazione biventricolare per comparsa dopo ablazione di insufficienza cardiaca (8 pazienti), o per persistenza di scompenso cronico in altri 8. Ad un successivo follow-up medio di 6 mesi, tali pazienti hanno presentato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei principali parametri ecocardiografici di funzionalità ventricolare sinistra. Nonostante tale andamento, la distanza percorsa nel test dei sei minuti ed il picco di consumo di O2 sono rimasti invariati.

Studi randomizzati

Uno dei primi studi che ha confrontato in acuto gli effetti emodinamici della stimolazione ventricolare destra apicale, dal tratto di efflusso, o combinata, con quelli della stimolazione ventricolare sinistra e biventricolare è stato effettuato da Hay e al (8) su 9 pazienti con insufficienza cardiaca, FE ventricolare sinistra tra il 14-30%, FA permanente e blocco AV di grado avanzato (in 6 casi ottenuto dopo ablazione della giunzione AV). In tale studio è stato valutato anche il ruolo della stimolazione sequenziale tra ventricolo destro e ventricolo sinistro nell'incremento della funzionalità ventricolare sinistra. La stimolazione biventricolare ha comportano un significativo miglioramento della funzionalità sistolica (dP/dt max 983 mmHg/sec) rispetto alla stimolazione ventricolare sinistra (dP/dt max 924 mmHg/sec) e destra (dP/dt max 810 mmHg/sec $p<0,05$) e dei parametri di funzionalità diastolica espressi dagli indici di rilasciamento isovolumetrico. Variando gli intervalli tra la stimolazione ventricolare destra e sinistra si è osservato un a risposta ottimale in termini di aumento della gittata cardiaca, della FE e del dP/dt max con una stimolazione contemporanea tra i due ventricoli. I vantaggi emodinamica di quest'ultima modalità di stimolazione rispetto alla stimolazione destra apicale o dal tratto di efflusso, o combinata, sono emersi a frequenze di stimolazione normali (80 bpm) ed elevate (120 bpm), a conferma di un beneficio anche sulla riserva di funzionalità sistolica frequenza dipendente.

Lo studio MUSTIC (6) ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione convenzionale in un gruppo iniziale di 59 pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (FE 25%), III classe NYHA, FA cronica a lenta risposta ventricolare (indotta da ablazione della giunzione AV nel 60% dei casi), durata del QRS elettroindotto >200 msec. Lo studio è stato condotto in singolo cieco e con crossover e ha confrontato i principali parametri clinici durante 3 mesi di trattamento con pacing convenzionale verso pacing biventricolare. Si è osservata una frequenza elevata di "drop-out" (42%), per cui solo 37 pazienti hanno completato la fase di "cross-over". In base all'analisi "intension to treat" non sono state osservate differenze significative tra le due differenti modalità di stimolazione, ma considerando soltanto i pazienti con terapia elettrica di resincronizzazione efficace (analisi di efficacia) la distanza compiuta durante il test dei 6 minuti è aumentata del 9,3 % (p=0,05), il picco del consumo di ossigeno del 13% (p=0,04), mentre le ospedalizzazioni sono diminuite dell'80%. La modalità di stimolazione preferita dai pazienti è risultata quella biventricolare nell'85% dei casi.

Lo studio PAVE (10) ha confrontato in modo prospettico l'efficacia della stimolazione biventricolare cronica rispetto alla stimolazione ventricolare destra apicale in pazienti che richiedevano l'ablazione della giunzione AV per il trattamento di FA di durata superiore a 30 giorni e con risposta ventricolare non controllata. Presupposti di questo studio erano rappresentati dalla possibilità che i pazienti con scompenso cardiaco e dissincronia di attivazione generata dalle stimolazione convenzionale potessero beneficiare della terapia di resincronizzazione cardiaca e della prevenzione delle anormalità emodinamiche dovute alla stimolazione apicale destra anche in assenza di cardiopatia strutturale. Lo studio ha inizialmente arruolato 305 pazienti randomizzati in singolo cieco e con disegno 2:1 a pacing biventricolare (gruppo A) verso pacing ventricolare destro (gruppo B). Hanno completato il protocollo e quindi sono stati oggetto dell'analisi finale di efficacia 103 dei 146 pazienti inizialmente assegnati al gruppo A e 81 dei 106 pazienti inclusi nel gruppo B. L'età media era pari a 70 anni nel gruppo A e 67 anni nel gruppo B (p=ns), la FE rispettivamente al 47% e al 45% (p=ns) e anche le altre principali caratteristiche cliniche e la terapia farmacologia non differivano tra i due gruppi. L'end-point principale dello studio, costituito dal test del cammino dei sei minuti, presentava a sei mesi dell'ablazione della giunzione AV un incremento rispetto al valore basale significativamente maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo B (+31% versus +24%, p=0.04). L'incremento della distanza percorsa in caso di stimolazione biventricolare appariva ancora più evidente nel sottogruppo di pazienti con FE <45% (+73%) o in classe NYHA II-III (+ 53%). Gli end-point secondari includevano il cambiamento dei parametri di qualità della vita (questionario SF 36) e le variazioni della FE. Pur migliorando alcune categorie dei test di benessere in entrambi i gruppi, non si osservavano differenze significative tra lo stato di trattamento e lo stato basale. Nel caso della FE, essa risultava significativamente maggiore a 6 mesi nel gruppo A (46%) rispetto al gruppo B (41%) e ciò era attribuibile esclusivamente ad una sua diminuzione rispetto al valore basale nei pazienti trattati con stimolazione ventricolare destra. Quest'ultimo dato appare in controtendenza rispetto a quanto osservato in studi precedenti (7-8) e anche in un ampia metanalisi di studi condotti su pazienti trattati con "ablate and pace". Secondo gli autori il beneficio clinico osservato con la stimolazione biventricolare era attribuibile all'assenza di effetti deleteri della stimolazione apicale destra.

Recentemente lo studio OPSITE (11-12) ha confrontato in maniera prospettica, in singolo cieco e con cross-over gli effetti prima in acuto e successivamente in cronico del singolo sito di stimolazione ventricolare destra apicale nei confronti del singolo sito di stimolazione ventricolare sinistra, in un gruppo di pazienti affetti da FA permanente con indicazioni a procedura di "ablate and pace". Come end-point secondario gli autori hanno confrontato gli effetti in acuto e cronico dei due diversi siti di stimolazione in due diversi sottogruppi: gruppo A con FE ≥40%, gruppo B con FE ≤40% e/o blocco di branca sinistra. Gli effetti in acuto sono stati valutati in 44 pazienti, dopo 24 ore dalla procedura, tramite un esame ecocardiografico e

misurazione della durata del QRS. Entrambi i siti di stimolazione ventricolare determinavano un incremento della FE rispetto alle condizioni basali, ma la stimolazione ventricolare sinistra determinava un incremento maggiore della FE (+11,2% versus +17,6% p=0,002) e solo per quest'ultimo tipo di stimolazione si notava una significativa riduzione del grado di insufficienza mitralica (MR score -16,7% p=0,001). Il tempo di riempimento diastolico aumentava per entrambe le modalità di stimolazione, ma senza differenza significativa (+ 12,7% versus +15,6% p=ns). La durata del QRS risultava più breve del 4,8% con stimolazione ventricolare sinistra (p=0.04). Nei due sottogruppi venivano riscontrati risultati simili, eccetto il miglioramento dell'insufficienza mitralica che risultava maggiore nel gruppo A (-31,8% versus -6,3% p=0.01).

Successivamente sono stati pubblicati (12) i risultati in cronico dello stesso studio, composto da un follow-up suddiviso in due fasi della durata di 6 mesi. Nella prima fase sono state messe a confronto dopo ablazione della giunzione AV la stimolazione ventricolare destra e sinistra, nella seconda fase la stimolazione biventricolare verso la stimolazione ventricolare destra. Tutti i 56 pazienti arruolati possedevano le stesse caratteristiche dello studio precedente, ed erano stati sottoposti a tutti e due i siti di stimolazione che venivano attivati e disattivati ogni 3 mesi, in modo che i pazienti venissero sottoposti nelle diverse fasi a tutte e tre i tipi di stimolazione. L'end-point primario includeva la valutazione dei test della qualità della vita e della capacità di esercizio valutati alla fine di ciascun periodo di randomizzazioine, l'end-point secondario era costituito dalle stesse valutazioni nei due gruppi di pazienti con FE ≥40% o ≤40%. Hanno completato la prima fase 52 pazienti. La durata del QRS era sostanzialmente uguale nei due tipi di stimolazione. Nella *fase 1* la stimolazione ventricolare sinistra non mostrava un significativo miglioramento rispetto alla stimolazione ventricolare destra degli end-point primari e secondari e solo i parametri ecocardiografici raggiungevano il limite della significatività. Rispetto alle condizioni di base (pre "ablate and pace") si osservava invece un miglioramento significativo per entrambi i siti di stimolazione riguardo la qualità della vita, lo "score" dei principali sintomi, la classe funzionale, la distanza percorsa durante i sei minuti ed i più importanti parametri ecocardiografici. Dato sorprendente è che al termine della prima fase il 43% dei pazienti preferiva la stimolazione ventricolare sinistra, il 31% quella destra e il 25% dei pazienti era indifferente, a conferma della eterogeneità della risposta clinica legata all'ampia variabilità inter paziente.

La *fase 2* era completata soltanto da 41 pazienti. La durata del QRS risultava più breve per la stimolazione biventricolare rispetto a quella ventricolare destra (170 ± 29 sec versus 156 ± 29 sec, p=0,001). La stimolazione biventricolare mostrava un miglioramento significativo del questionario Karolinska (-0,6%, p=0,03), della classe NYHA (-0,2%, p=0,03), della frazione di eiezione (+2% p=0.02) e del rigurgito mitralico (-25% p=0.001). Al termine della seconda fase il 61% dei pazienti preferiva la stimolazione biventricolare e il 20 % quella ventricolare destra, il 19% non mostrava preferenza (p=0,001). Dall'analisi dei due sottogruppi, completavano la prima fase 19 pazienti pazienti del gruppo A e 33 del gruppo B. Gli effetti dei due tipi di stimolazioni non erano statisticamente significativi nei due gruppi. Viceversa, i 17 pazienti del gruppo A che completavano la fase 2 mostravano un significativo miglioramento di tutti i parametri clinici ed ecocardiografici con la stimolazione biventricolare rispetto ai pazienti del gruppo B. Gli autori concludono che la regolarizzazione del ritmo ottenuta con l'ablazione della giunzione AV migliora la qualità di vita dei pazienti e la capacità di esercizio con tutti vari tipi di stimolazione. La stimolazione ventricolare sinistra e biventricolare aggiungono soltanto un modesto miglioramento dei parametri clinici ed ecocardiografici se confrontata con la stimolazione ventricolare destra.

Conclusioni

1) In pazienti con FA ad elevata risposta ventricolare e scompenso cardiaco il controllo della frequenza ottenuto con ablazione della giunzione AV costituisce l'elemento più importante nel miglioramento della prognosi e della qualità della vita. Nonostante il vantaggio teorico rappresentato dalla stimolazione biventricolare in tale tipologia di pazienti, i dati attualmente disponibili appaiono contraddittori: nello studio PAVE (10) tale modalità di stimolazione appare preferibile nei pazienti con FE≤45% ed in classe NYHA II-III, mentre nello studio OPSITE (12) risulta più vantaggiosa nei pazienti con FE>40%.
2) In pazienti con FA permanente a lenta risposta ventricolare (o pace-maker dipendenti) e con scompenso cardiaco, studi osservazionali e randomizzati suggeriscono una stimolazione permanente con resincronizzazione cardiaca soprattutto in presenza di ridotta frazione di eiezione (13). Allo stato attuale sembra corretto riservare la terapia di resincronizzazione a quei pazienti che soddisfano le noti indicazioni a tale terapia (14), pur tenendo conto che la risposta clinica risulta significativamente inferiore a quella osservata nei pazienti in ritmo sinusale (15). Studi più ampi appaino comunque necessari a confermare l'efficacia della resincronizzazione nei pazienti con FA permanente a risposta ventricolare controllata e la necessità dell'ablazione della giunzione AV ai fini di una corretta e persistente resincronizzazioine.
3) Una miglior valutazione della dissincronia meccanica ottenibile con ecocardiografia Doppler tessutale potrà rappresentare un valido ausilio nell'identificazione della più idonea modalità di stimolazione (16).

Bibliografia

1. CIBS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBS II): a randomized trial. The Lancet 1999; 353: 9-13.

2. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure Metoprolol CR/XL Randomized Intervention in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.

3. Middelkauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991;84:40-48.

4. Leon A, Greenberg M, Kanuru N et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: Effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. J. Am. Coll. Cardiol., 2002 39;8: 1258-1263.

5. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. Europace. 2004;6(5):438-43.

6. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2002 23(22):1780-7.

7. Ozcan C, Jahangir A, Friedman P et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1043-1051.

8. Proclemer A, Della Bella P, Tondo C, et al. Radiofrequency ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation versus modulation of atrioventricular condunction in drug refractory atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 1437-42.

9. Hay I, Melenovsky V, Fetic B et al. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. Circulation. 2004 30;110(22):3404-10.

10. Doshi R, Daoud E, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 16(11):1160-5.

11. Puggioni E, Brignole M, Gammage M, et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2004 21;43(2):234-8.

12. Brignole M, Gammage M, Puggioni E. et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2005;26(7):712-22.

13. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual Chamber and VVI Implantation Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantation Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002;288:3115-3123.

14. Hunt A. The 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update Cardiology/American Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic. J. Am. Coll. Cardiol.c. 2005;46;1-82.

15. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 2004;94:1506-9.

16. Stellbrink C. Heart rate, regularity, and synchronicity in heart failure: a tale of three brothers. Eur Heart J. 2005;26(7):637-638.

Figure

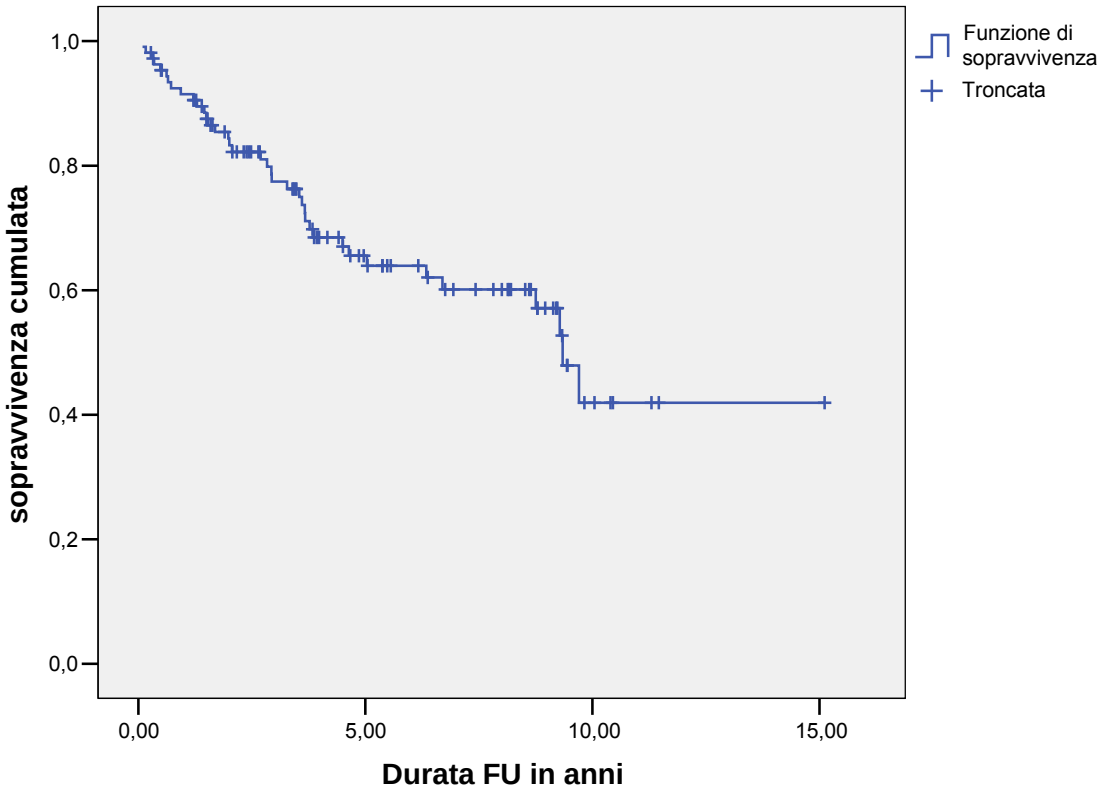

Figura 1 Curva di sopravvivenza (secondo Kaplan-Meier) dei pazienti trattati con “ablate and pace” per fibrillazione atriale permanente (stimolazione ventricolare destra apicale) negli Ospedali di Udine e Vicenza

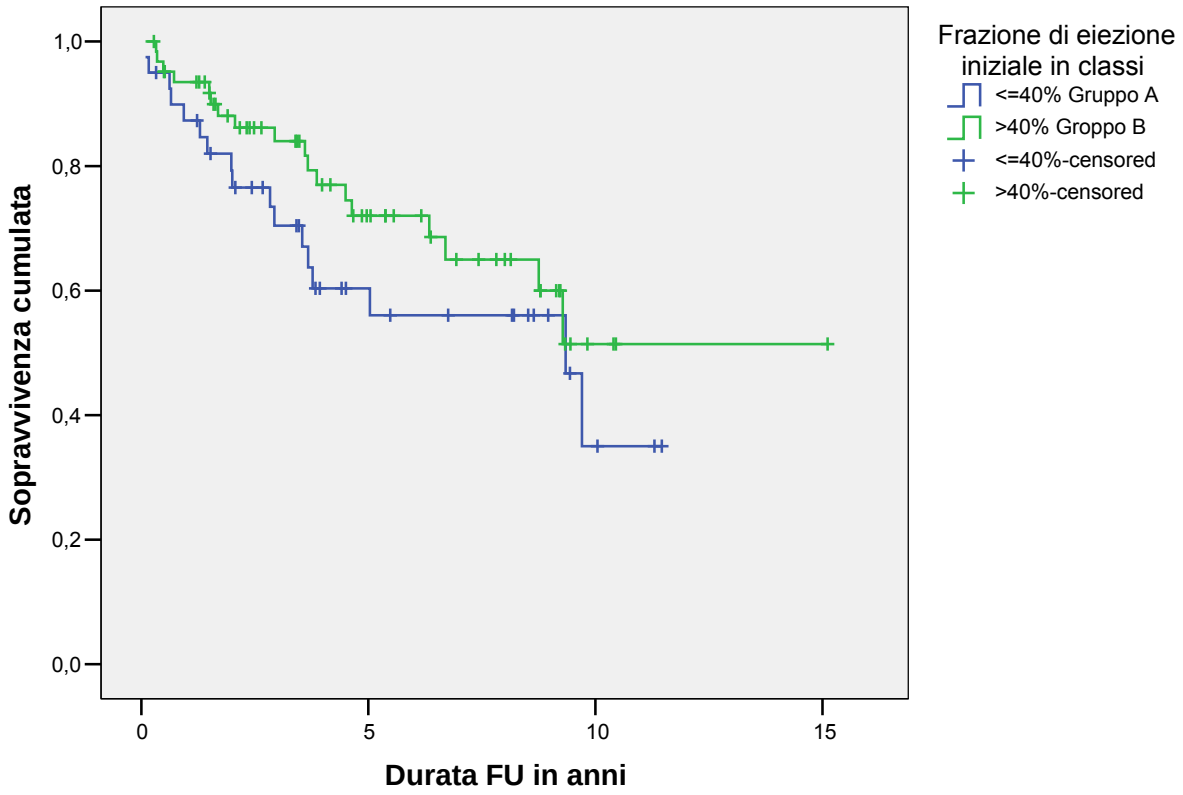

Figura 2 Curva di sopravvivenza (secondo Kaplan-Meier) osservata nei due sottogruppi di pazienti (gruppa A FE ≤ 40%, gruppo B FE > 40%, p = ns)