Ruolo dell'elettrostimolazione definitiva nella prevenzione e nel trattamento della fibrillazione atriale

Antonio Vincenti, Sergio De Ceglia

U.O. di Elettrofisiologia e Cardiostimolazione, Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, Ospedale San Gerardo, Monza (MI)

Key words:
Atrial fibrillation; Overdrive pacing.

Atrial fibrillation onset is enhanced by the presence of sinus bradycardia and sinus pauses. Cardiac pacing, by avoiding them, may prevent tachyarrhythmias. The atrial-based modes of pacing (AAI or DDD) demonstrated to be superior to ventricular pacing mode (VVI) in terms of reduction of atrial fibrillation burden and thromboembolic consequences of the arrhythmia. Many pacing algorithms have been proposed to ensure the maximum percentage of atrial pacing and to avoid post-extrasystolic pauses, both conditions that are needed to reduce atrial fibrillation burden. Moreover, it has been demonstrated that the efficacy in preventing the arrhythmia is superior if the site of pacing is a critical site for interatrial conduction, like Bachmann bundle or the low interatrial septum at the level of Koch triangle. Finally, also early treatment of the arrhythmia by overdrive or high-frequency pacing may contribute to reduce recurrences. Guidelines that have been published in the last years confirm that atrial-based pacing is effective in preventing atrial fibrillation in sick sinus syndrome, whereas the usefulness of prevention algorithms, alternative sites of pacing and pacing therapies is still under debate and further studies are needed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 11S-15S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Vincenti

Via C. Farini, 8
20154 Milano
E-mail: antvince@tin.it

La fibrillazione atriale (FA), come tutte le aritmie, si origina e si mantiene grazie all'evenienza di *trigger* che innescano l'aritmia; questi agiscono su un substrato più o meno predisposto o rimodellato, con il sostanziale contributo delle modificazioni del sistema nervoso autonomo. È noto che in numerosi casi la FA si innesca in concomitanza con fasi di bradicardia[1]: ciò è vero soprattutto nella FA parossistica, e le fasi bradicardiche possono estrinsecarsi sia come bradicardia sinusale, sia come pause sinusali, sia come pause postextrasistoliche. In una recente revisione di FA parossistiche registrate all'Holter, tali fasi bradiaritmiche precedevano il 43% degli inneschi di aritmia[1]. I meccanismi elettrofisiologici che stanno alla base di questo rilievo sono la dispersione della refrattarietà di zone diverse degli atri, che favorisce il rientro, il rallentamento della conduzione intratriale, che rende più probabile il verificarsi del rientro, e la maggior probabilità che si manifestino foci ectopici che fungono da *trigger*.

Nella malattia del nodo del seno (MNS) tali fenomeni sono ovviamente amplificati, tanto che la FA si manifesta con particolare frequenza nella storia naturale di questa sindrome.

Su questi presupposti si basa l'idea che la stimolazione elettrica del cuore possa, oltre che correggere la bradicardia e prevenirne i sintomi correlati, anche prevenire la FA e le complicazioni che ne conseguono, prima di tutte quelle tromboemboliche.

Stimolazione ventricolare o *atrial-based*?

Numerosi studi hanno affrontato la problematica della differenza fra stimolazione ventricolare VVI, rispetto ad una modalità di stimolazione che comprende la stimolazione atriale (AAI o DDD), analizzando outcome forti, tra cui anche l'incidenza di FA.

Nello studio danese[2] veniva confrontata la stimolazione VVI con quella AAI in pazienti con MNS: mentre nel breve periodo non si rilevavano differenze, protraendo il follow-up fino a 5.5 anni, si evidenziava un'incidenza di FA cronica più che doppia nei pazienti trattati con stimolazione VVI rispetto a quelli trattati con stimolazione AAI.

Nello studio MOST[3] veniva confrontata la stimolazione ventricolare (VVIR) con

quella bicamerale (DDDR) in una numerosa coorte di pazienti con MNS: la stimolazione bicamerale non determinava alcuna riduzione della mortalità, ma riduceva significativamente la progressione verso la FA (riduzione del rischio relativo del 21%), particolarmente nei soggetti che non avevano avuto aritmie atriali prima dell'impianto del pacemaker (riduzione del rischio relativo 50%). L'importanza di tale dato era confermata da un sottostudio del MOST[4], che evidenziava come la presenza di episodi sostenuti di tachiaritmia registrati dal pacemaker, spesso asintomatici, si accompagnava ad aumento di mortalità (hazard ratio 2.48) e di ictus fatale o non fatale (hazard ratio 2.79).

Gli studi dimostrano che la stimolazione dell'atrio (da solo o nell'ambito di un sistema bicamerale) determinano una minore incidenza di FA e di sue complicanze rispetto alla stimolazione solo ventricolare: è verosimile tuttavia che questo rilievo sia amplificato dal fatto che la stimolazione ventricolare di per sé favorisce la comparsa della FA, a causa del rimodellamento ventricolare che essa produce e che si ripercuote inevitabilmente sull'atrio determinandone a sua volta il rimodellamento: a dimostrazione di ciò lo studio UKPACE[5] ha evidenziato in pazienti anziani, in questo caso con blocco atrioventricolare (quindi con una problematica differente dai pazienti con MNS), che la stimolazione VVI e VVIR rispetto alla stimolazione DDD determina una incidenza maggiore di FA (non significativa), in 3 anni di follow-up, ed un aumento significativo del rischio di attacco ischemico transitorio, ictus e tromboembolismo.

È utile la stimolazione (atriale) per prevenire la fibrillazione atriale?

Rimane il dubbio se la stimolazione atriale nella MNS è capace di per sé di ridurre il *burden* di FA: manca cioè il confronto fra stimolazione atriale e non stimolazione. Lo studio PAF-PACE[6], tuttavia, offre un interessante spunto in tal senso: confronta infatti in una popolazione con MNS, in un disegno randomizzato *cross-over*, la stimolazione AAI *overdrive* (tale da mantenere cioè l'atrio sempre stimolato), con la modalità OAO, in cui la stimolazione è inattivata ed è attiva solo la funzione di *sensing*: in periodi di analisi di 4 settimane, la stimolazione atriale *overdrive* determina una riduzione del 60% del *burden* di FA.

C'è anche da considerare, come notazione pratica, che la stimolazione cardiaca rende spesso attuabile, nella MNS bradi-tachi, una terapia antiaritmica di prevenzione delle fasi tachiaritmiche, che senza pacing non sarebbe possibile intraprendere.

In assenza di una vera disfunzione del nodo del seno la stimolazione atriale ha scarso ruolo nella prevenzione della FA: nello studio PA3[7] si era voluto valutare l'ipotesi che la stimolazione atriale *rate-adaptive* (ad una frequenza leggermente superiore a quella sinusale) aumentasse il tempo di comparsa della prima recidiva di FA e riducesse la frequenza e la durata degli episodi in pazienti con frequenti episodi di FA parossistica resistenti alla terapia farmacologica, senza bradicardia sintomatica, e candidati alla procedura di *ablate and pace*: il pacing, confrontato con "no pacing", non ha dimostrato di poter ridurre l'incidenza dell'aritmia.

Algoritmi di stimolazione e di prevenzione

Per essere efficace nella prevenzione della FA, la stimolazione atriale deve essere attiva per la maggior parte del tempo: in altri termini maggiore è il tempo in cui l'atrio è stimolato, maggiore è la probabilità di evitare i fenomeni che favoriscono l'insorgenza dell'aritmia. La possibilità di mantenere a tale scopo frequenze atriali elevate è poco efficace nella prevenzione della FA e scarsamente tollerata dai pazienti. Per tale motivo tutte le ditte produttrici di stimolatori cardiaci hanno proposto vari algoritmi di prevenzione tali da massimizzare la percentuale di stimolazione senza produrre frequenze di stimolazione inutilmente elevate. Gli algoritmi di prevenzione si basano su alcuni presupposti:

- creare un *overdrive* "dinamico" del ritmo sinusale, cioè che si adatti momento per momento alla frequenza cardiaca intrinseca;
- prevenire con il pacing atriale il ciclo corto-lungo, eliminando in sostanza, in presenza di una extrasistole, la pausa compensatoria;
- minimizzazione dell'attività ectopica attraverso l'*overdrive*;
- prevenire le recidive precoci di tachiaritmia dopo il ripristino del ritmo sinusale;
- prevenire le tachiaritmie dopo esercizio fisico.

Gli algoritmi disponibili (Tabella 1), con differenze modeste gli uni dagli altri, mirano a tenere la camera atriale il più possibile stimolata, sia a riposo che durante e dopo l'esercizio fisico, sia in corrispondenza dei battiti ectopici, e più precisamente dopo questi, evitando le pause compensatorie. A scopo puramente esemplificativo il Continuous Atrial Pacing (CAP) Algorithm (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) monitorizza l'intervallo P-P intrinseco e stimola con un ciclo di 30 ms inferiore. La Figura 1 si riferisce invece all'algoritmo Atrial Pacing Preference (APP) (Guidant Corporation, Minneapolis, MN, USA) e rappresenta grafi-

Tabella 1. Algoritmi utilizzati per l'*overdrive* dinamico del ritmo sinusale.

Continuous Atrial Pacing (Medtronic Inc.)
Pace Conditioning (Vitatron BV)
Dynamic Atrial Overdrive (St. Jude Medical Inc.)
Sinus Rhythm Overdrive (Ela Medical)
DDD+ (Biotronik)
Atrial Pacing Preference (Guidant Corp.)

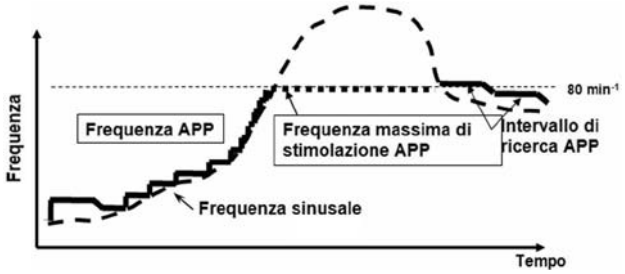

Figura 1. *Rappresentazione grafica dell'andamento della frequenza spontanea e della frequenza di stimolazione atriale secondo l'algoritmo Atrial Pacing Preference (APP, Guidant Corporation, Minneapolis, MN, USA).*

camente l'andamento della frequenza di stimolazione atriale durante e dopo uno sforzo.

I risultati della stimolazione atriale dinamica nella prevenzione della FA sono discordanti: alcuni studi dimostrerebbero una riduzione del *burden* di FA, in parte tuttavia legata anche al sito di stimolazione. Carlson et al.[8], nello studio ADOPT in 250 pazienti con indicazione ad impianto di pacemaker per MNS bradi-tachi, hanno dimostrato che l'accensione dell'algoritmo di *overdrive* dinamico determina una riduzione del *burden* di FA del 25%. Tali dati sono stati confermati da De Voogt et al.[9], che hanno sottolineato come la riduzione del *burden* di FA sia condizionata da un'elevata percentuale di stimolazione atriale (93-94% se l'algoritmo è attivato vs 19-35% con la stimolazione DDDR convenzionale). Vi sono per contro numerosi altri studi[10-13] che non riescono a confermare l'efficacia dell'algoritmo di prevenzione. Alcuni elementi sono indiscutibili, ad esempio quello che l'attivazione dell'algoritmo di prevenzione riduce in modo sostanziale il numero di battiti ectopici[14], ma nel complesso i dati non sono concordanti: è verosimile che ciò dipenda dalla diversità delle casistiche in termini di *burden* basale di FA, dalla differente numerosità delle casistiche e forse dai diversi algoritmi utilizzati.

La stimolazione in siti alternativi

Dal momento che una delle componenti elettrofisiologiche che facilitano il mantenimento della FA è il ritardo della conduzione intratriale (ed interatriale), è stato ipotizzato che stimolando una zona dell'atrio destro che si trovi in posizione favorevole rispetto al passaggio dell'impulso in atrio sinistro, si potesse ridurre il *burden* fibrillatorio. Attraverso mappaggio elettroanatomico si è visto che i punti di passaggio tra i due atri sono essenzialmente tre[15]: a livello della fossa ovale, a livello dell'ostio del seno coronarico e superiormente in corrispondenza del fascio di Bachmann, ove esiste una via di conduzione preferenziale. Per la verità le prime esperienze di stimolazione atriale in siti non convenzionali si sono dirette a replicare in atrio quello che si era iniziato a fare per i ventricoli, cioè a risincronizzarli mediante una stimolazione biatriale[16]; Daubert et al.[16] già nel 1994 dimostravano che in pazienti con MNS e ritardo intratriale (durata dell'onda P >180 ms), la stimolazione biatriale era in grado di ridurre le ricorrenze di FA. Più tardi fu dimostrato che la stimolazione del fascio di Bachmann riduceva le recidive di FA, per quanto l'esatta localizzazione dello stesso sia abbastanza imprecisa[17]. Padeletti et al.[12,18] hanno dimostrato in due successivi lavori come la stimolazione settale bassa, a livello del triangolo di Koch, riduca il *burden* di FA, e che anzi il sito di stimolazione giochi un ruolo sostanziale rispetto agli algoritmi di prevenzione. I risultati tuttavia, anche in questo caso, sono contraddittori[19] e penalizzati da un follow-up breve[20].

Ruolo della stimolazione per interrompere le tachiaritmie atriali

Usando mappe endocardiche ad alta densità simultanee di entrambi gli atri è stato osservato che il 90% degli episodi di FA spontanei e indotti elettricamente iniziano con un'attività elettrica organizzata e ripetitiva in entrambi gli atri, con la più precoce attivazione nella sede del battito prematuro che innesca l'aritmia. Non è quindi del tutto insensato pensare che la stimolazione atriale rapida (*overdrive* sotto forma di *burst* o di rampa, in analogia con il pacing antitachicardico dei defibrillatori, o di *burst* atriale molto rapido – 50 Hz), possa interrompere precocemente la tachiaritmia atriale, prevenendo tra l'altro il fenomeno del rimodellamento elettrico che tende a perpetuare l'aritmia ed a trasformarla in FA vera.

L'esperienza principale (non considerando quelle con defibrillatori dotati anche di terapie atriali o "duali") è quella sviluppata con l'AT500 della Medtronic, che tra l'altro ad oggi è l'unico dispositivo antibradicardico che incorpora terapie automatiche o non per l'interruzione delle tachiaritmie atriali: Ricci et al.[21] riportano che il sistema è in grado di interrompere il 62% degli episodi di tachicardia atriale e pure il 23% degli episodi di FA. Tali risultati sono analoghi a quelli che si ottengono nei confronti delle tachiaritmie atriali con i defibrillatori dotati anche di queste terapie: tuttavia l'efficacia della stimolazione per interrompere le tachiaritmie non è stata confermata in uno studio randomizzato[22].

Conclusioni

A dispetto della grande mole di dati, anche se spesso discordanti, sulla stimolazione cardiaca per prevenire la FA, le linee guida non incoraggiano particolarmente tale metodo, al di là della semplice stimolazione atriale. Le linee guida ACC/AHA/NASPE[23] del 2002 pongono il pacing permanente nella prevenzione delle tachiaritmie sopraventricolari refrattarie ai farmaci associate a

MNS in classe 2B. Le linee guida ACC/AHA/ESC[24] del 2006 relative alla FA dichiarano che la stimolazione *atrial-based* è migliore della stimolazione ventricolare nel prevenire FA ed ictus, quando l'aritmia si associa a bradiaritmia. Nel 2005 sono comparse linee guida AHA specificatamente sul ruolo della stimolazione nel prevenire la FA: viene considerato provato il ruolo della stimolazione *atrial-based* in pazienti con MNS e FA; non viene considerato che vi siano dati consistenti, invece, su algoritmi di prevenzione e trattamento, sulla stimolazione in siti alternativi, sul pacing per prevenire la FA in assenza di MNS[25]. Infine anche le recentissime linee guida ACC/AHA/HRS[26] sulla terapia elettrica delle aritmie considerano inconsistenti i dati su algoritmi di stimolazione, di trattamento e sui siti alternativi, e liquidano il problema solo considerando non indicato (classe 3) il pacing definitivo per la prevenzione della FA in assenza di altra indicazione all'impianto di pacemaker.

Riassunto

L'insorgenza della fibrillazione atriale è favorita dalla presenza di bradicardia estrema e pause sinusali. La stimolazione cardiaca, evitando tali fenomeni, può anche prevenire le fasi tachiaritmiche. Fra le modalità di stimolazione, quella che coinvolge l'atrio (AAI o DDD) ha dimostrato di essere molto più efficace della stimolazione VVI nel ridurre il *burden* di fibrillazione atriale. Sono stati inoltre proposti numerosi algoritmi di stimolazione che assicurino che l'atrio sia stimolato il più possibile, presupposto essenziale per la riduzione del *burden*, e che siano evitate le pause postextrasistoliche. È stato inoltre dimostrato che l'efficacia nel prevenire la fibrillazione atriale è maggiore se il sito di stimolazione è un punto critico per la conduzione interatriale, quale il fascio di Bachmann o il setto interatriale basso a livello del triangolo di Koch. Infine anche il trattamento precoce all'insorgenza dell'aritmia mediante stimolazione *overdrive* o ad alta frequenza, può contribuire a ridurre le recidive. Nel complesso le linee guida pubblicate negli ultimi anni accettano che la stimolazione *atrial-based* sia efficace nel prevenire la fibrillazione atriale nella disfunzione del nodo del seno, mentre l'utilità degli algoritmi di prevenzione, dei siti alternativi e delle terapie con il pacing è ancora in discussione e meritevole di ulteriori studi.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Stimolazione overdrive.

Bibliografia

1. Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli MG, Merola R, Pedretti S. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. Europace 2006; 8: 204-10.
2. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997; 350: 1210-6.
3. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al, for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 2002; 346: 1854-62.
4. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al, for the MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST). Circulation 2003; 107: 1614-9.
5. Toff WD, Skehan JD, De Bono DP, Camm AJ. The United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) trial. Heart 1997; 78: 221-3.
6. Wiberg S, Lonnerholm S, Jensen SM, Blomstrom P, Ringqvist I, Blomstrom-Lundqvist C. Effect of right atrial overdrive pacing in the prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a multicenter randomized study, the PAF-PACE study. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1841-8.
7. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing perialation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999; 99: 2553-8.
8. Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al, for the ADOPT Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). J Am Coll Cardiol 2003; 42: 627-33.
9. De Voogt W, van den Bos AA, de Vusser P, et al. Dynamic atrial overdrive pacing from the atrial septum reduces AF burden further. [abstract] Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 766.
10. Israel CW, Hugl B, Unterberg C, et al, for the AT500 Verification Study Investigators. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 1121-8.
11. Lee MA, Weatcher R, Pollak S, et al. Can preventive pacing and antitachycardia pacing reduce the frequency and burden of atrial tachyarrhythmias? The ATTEST study results. [abstract] Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 541.
12. Padeletti L, Purerfellner H, Adler S, et al. Atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial fibrillation: ASPECT study results. [abstract] Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 687.
13. Blanc JJ, Barnay C, Michaelsen J, Hidden-Lucet F, Marcon JL, Hallier B. Assessment of combined pacing algorithms in prevention of atrial fibrillation. [abstract] Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 712.
14. Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexe number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in bradytachy syndrome: a randomized prospective cross over study. J Interv Card Electrophysiol 2001; 5: 33-44.
15. James TN, Sherf L. Specialized tissue and preferential conduction in the atria of the heart. Am J Cardiol 1971; 28: 414-27.
16. Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous bi-atrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. Arch Mal Coeur Vaiss 1994, 87 (11 Suppl): 1535-46.
17. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 912-7.
18. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. Am Heart J 2001; 142: 1047-55.
19. Hermida JS, Kubala M, Lescure FX, et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study. Am Heart J 2004; 148: 312-7.
20. Ellenbogen K. Pacing therapy for prevention of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2007; 4 (3 Suppl): S84-S87.
21. Ricci R, Quesada A, Pignalberi C, et al. Dual defibrillator

improves quality of life and decreases hospitalizations in patients with drug refractory atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2004; 10: 85-92.
22. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al, for the ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1926-32.
23. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). Circulation 2002; 106: 2145-61.
24. Fuster V, Rydén LA, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; 114: e257-e354.
25. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 111: 240-3.
26. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008; 117: e350-e408.