



AIAC
Associazione Italiana Aritmologia
e Cardiostimolazione

Linee Guida AIAC 2006
all'impianto di pacemaker,
dispositivi per la
resincronizzazione cardiaca (CRT)
e defibrillatori automatici
impiantabili (ICD)

Maurizio Lunati (*Chairman*)

Maria Grazia Bongiorno, Giuseppe Boriani, Riccardo Cappato
Domenico Corrado, Antonio Curnis
Matteo Di Biase, Stefano Favale, Luigi Padeletti
Roberto FE Pedretti, Alessandro Proclemer, Renato Ricci
Massimo Santini, Paolo Spirito, Giuseppe Vergara

Dipartimento Cardiologico, AO Niguarda Ca' Granda, Milano

Dipartimento Cardioracico, AO Universitaria Pisana, Pisa

Istituto di Cardiologia, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Bologna

UO Cardiologia, Centro di Aritmologia Clinica San Donato, S. Donato Milanese (MI)

Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche, Vascolari, Università degli Studi di Padova

UO Cardiologia, Spedali Civili, Brescia

UO Cardiologia Universitaria, Università degli Studi, Ospedali Riuniti, Foggia

Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari

UO Cardiologia, Università e AO Careggi, Firenze

UO Cardiologia, Fondazione S. Maugeri IRCCS, Tradate (VA)

UO Cardiologia, Ospedale S.M. Misericordia, Udine

Dipartimento Cardiovascolare. AO S. Filippo Neri, Roma

UO Cardiologia, Ente Ospedaliero Galliera, Genova

UO Cardiologia, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Lunati

Dipartimento Cardiologico - AO Niguarda Ca' Granda - Piazza Ospedale Maggiore 3
20141 Milano - Tel/Fax +39 02 64442611 - E-mail: maurizio.lunati@ospedaleniguarda.it

Ringraziamenti

I membri del Comitato ringraziano

*il dott. Luca Perazza della U.O. di Cardiologia dell'Ospedale S.M. della Misericordia di Udine,
il dott. Luca Segreti del Dipartimento Cardiotoracico dell'AO Universitaria Pisana di Pisa,
la dottoressa Laura Vitali-Serdoz dell'U.O di Cardiologia della Clinica San Donato di San Donato Milanese,
il dott. Giosuè Mascioli dell'U.O di Cardiologia degli Spedali Riuniti di Brescia,
per l'importante contributo fornito alla preparazione di queste Linee Guida.*

Prefazione

Massimo Santini

Presidente AIAC

Associazione Italiana Aritmologia
e Cardioritmo

Fin dalla loro prima introduzione, le *Linee Guida* hanno sempre avuto lo scopo di informare il medico sulle evidenze scientifiche riportate in letteratura ed indirizzarlo verso il trattamento più appropriato di specifiche patologie.

Debbono cioè identificare dei gruppi di pazienti con determinate caratteristiche e suggerire per essi il trattamento che, in trial clinici randomizzati, abbia dimostrato di garantire il miglior risultato per il paziente.

Purtroppo, molto spesso non sono disponibili per tutte le categorie di pazienti, dati scientifici che evidenzino con chiarezza i potenziali benefici o non benefici di specifici trattamenti e ciò determina l'esistenza di grandi "zone grigie" nelle quali, in assenza di supporti scientifici chiari, la decisione terapeutica rimane totalmente nelle mani del medico curante il quale è chiamato a valutare la situazione clinica di ogni paziente su base individuale.

Altre volte, infine, alcuni casi clinici, pur inquadrabili in specifiche classi ben valutate da trial clinici, presentano delle specificità umane, lavorative, geografiche ecc. che li portano ad essere considerati come non candidabili a terapie abitualmente compatibili e consigliate.

In realtà la vera *mission delle Linee Guida* è **quella di aiutare il medico nella pratica clinica quotidiana**, fornendogli supporti scientifici, suggerendogli potenziali disponibilità terapeutiche, ma mai forzandolo nella sua decisione e tanto meno ingabbiandolo all'interno di schemi obbligati che lo priverebbero della sua autonomia decisionale.

Ogni paziente è infatti unico, non solo per quanto riguarda la sua malattia, ma anche la sua situazione familiare, culturale, geografica, etnica ecc.. Le Linee Guida debbono solo rappresentare un potenziale supporto per il medico curante nella selezione del miglior trattamento per il suo specifico paziente.

Negli ultimi dieci anni, la sanità pubblica è salita particolarmente alla ribalta per l'entità del carico economico che essa determina sui bilanci nazionali. Ne è conseguita un'affannosa ricerca di molteplici metodologie gestionali che mirassero al contenimento della spesa. Tale azione ha comportato degli indubbi benefici nella gestione dell'assistenza pubblica ma anche qualche distorsione. Una di queste è certamente rappresentata dal nuovo ruolo che si è voluto e si vuole dare alle Linee Guida, le quali hanno virato da strumento di supporto per il medico nella scelta terapeutica, a strumento di coercizione subliminale e in qualche modo, di controllo della pratica clinica.

Come sempre avviene nei fenomeni di generalizzazione di massa, anche in questo caso ne sono derivate notevoli problematiche assistenziali. Tale problema viene, nel nostro caso, acuito dal fatto che **alla medicina non è possibile applicare regole matematiche e che la salute di un paziente non dovrebbe essere valutata e quantificata in termini economici.**

La *mission* che l'AIAC ha voluto dare alle proprie Linee Guida è quella di **mettere nuovamente al centro della scena il singolo malato** e di rivivificare la figura del **medico curante quale unico e libero attore nella decisione del programma terapeutico** per il suo specifico paziente. La speranza che si accompagna a queste Linee Guida è che il medico si giovi il più possibile del supporto scientifico che esse gli forniscono, riduca i margini di errore terapeutico nell'utilizzo di pratiche cliniche non appropriate e nel non utilizzo di pratiche cliniche necessarie e benefiche ma, al tempo stesso, si senta libero di uscire dagli schematismi troppo rigidi ogni qualvolta lo ritenga utile per il suo assistito, senza paura di critiche o ritorsioni. In linea con quanto appena detto, queste *Linee Guida AIAC* presentano **due novità strutturali** rispetto a quelle attualmente disponibili in ambito internazionale. La prima di esse è rappresentata **dall'eliminazione della suddivisione della Classe II in A e B**, che è invece stata lasciata come classe unica.

La motivazione di tale decisione è stata la forte sensazione che la suddivisione in Classe II A e B in realtà eliminasse o almeno riducesse significativamente l'utilità della Classe II stessa rendendo, di fatto, la Classe II a simile alla Classe I (pur con diversa importanza di evidenza scientifica) portando quindi il medico ad un automatismo decisionale non giustificato, in realtà, da equivalente evidenza scientifica. Al contrario, nel caso della Classe II B l'equiparazione automatica e quasi costante avviene con la Classe III e porta, nella quasi totalità dei casi, ad una negazione del trattamento in oggetto. In realtà ciò non dovrebbe avvenire, in quanto la Classe II deve rappresentare, per il medico curante, una grande zona di libertà decisionale nella quale egli può trovare collocamento per una molteplicità di pazienti con caratteristiche tali da necessitare considerazioni individuali e non generalizzate. Seguendo questo ragionamento, che potrà esser forse considerato arbitrario o non conforme alle regole attuali, la Classe II è stata lasciata senza ulteriori suddivisioni, garantendo al medico curante la massima libertà di azione nella sua decisionalità terapeutica. La seconda modifica di que-

ste *Linee Guida AIAC* rispetto a quelle tradizionali è rappresentata dall'**abolizione della Classe III.**

La motivazione di questa decisione è stata rappresentata dall'inutilità di tale Classe all'interno di Linee Guida nelle quali è stato espresso con chiarezza in quali pazienti il trattamento in oggetto è certamente o potenzialmente utile sulla base di evidenze scientifiche. Tutti gli altri pazienti non inclusi nelle due classi sono per definizione non candidabili a tale terapia.

Non vi è bisogno di elencarli, particolarmente in considerazione del fatto che molto spesso la Classe III (contrariamente alla Classe I e II) non dispone di evidenze scientifiche che dimostrino l'inutilità o addirittura la dannosità della terapia in quel gruppo di pazienti. Pertanto sembra molto più semplice mettere in evidenza esclusivamente i casi nei quali si deve o si può prescrivere una determinata terapia, dando per scontato che tutti gli altri dovrebbero essere esclusi.

Queste *Linee Guida* non discutono in alcun modo la **problematica del rapporto costo-efficacia** di un trattamento dal punto di vista degli erogatori di risorse economiche. Queste *Linee Guida* danno quasi per scontato che un trattamento dimostrato inconfutabilmente utile, dovrebbe essere somministrabile a tutti i pazienti che ne necessitano e non possono essere di alcun aiuto agli Enti regolatori e gestori di risorse economiche nella selezione della allocazione di fondi.

Possono invece essere certamente utilizzate ai fini di un **controllo dell'appropriatezza dei trattamenti erogati.**

Infine, in coda ai singoli capitoli, sono state aggiunte delle **Raccomandazioni e delle Note** che hanno lo scopo di segnalare al medico alcune evidenze scientifiche più forti (nei casi di indicazione non ancora unanime) oppure di affrontare argomenti di pratica clinica (ad esempio la selezione della protesi impiantabile più appropriata), abitualmente non trattati all'interno delle Linee Guida, ma certamente molto dibattuti.

In conclusione, l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia si augura che il lavoro svolto nella creazione di queste *Linee Guida* possa effettivamente dimostrarsi utile al medico internista, al cardiologo clinico, all'elettrofisiologo, nella loro pratica clinica quotidiana, per selezionare, in piena autonomia decisionale, la miglior terapia per i pazienti, in considerazione non solo delle loro caratteristiche patologiche, ma anche di quelle umane, familiari, lavorative ed ambientali.

| | | |
|--|---|----|
| S O m m a r i O | Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrio-ventricolari acquisiti in pazienti adulti | 1 |
| | Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrio-ventricolari associati ad infarto acuto del miocardio | 5 |
| | Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi fascicolari cronici | 7 |
| | Indicazioni all'impianto di pacemaker nella malattia del nodo del seno e nella fibrillazione atriale | 9 |
| | Indicazioni all'impianto di pacemaker nella sincope neuro-mediata | 18 |
| | Indicazioni all'impianto di pacemaker nell'infanzia e nell'adolescenza | 23 |
| | Indicazioni all'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) | 29 |
| | Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella prevenzione primaria della morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa non ischemica | 35 |
| | Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella prevenzione secondaria della morte improvvisa | 41 |
| | Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella cardiomiopatia/dilatazione aritmogena del ventricolo destro e nella sindrome di Brugada | 44 |
| Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella sindrome del QT lungo e del QT corto | 48 | |
| Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella cardiomiopatia ipertrofica | 51 | |
| Criteri per la selezione e la programmazione del dispositivo ICD | 54 | |

Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrio-ventricolari acquisiti in pazienti adulti

Stimolazione cardiaca definitiva nei blocchi atrio-ventricolari

I blocchi atrio-ventricolari (AV) sono classificati in I, II e III grado. Anatomicamente vengono definiti come sopra, intra e sotto hisiani. I pazienti con disturbi della conduzione atrio-ventricolare possono essere asintomatici o sintomatici in relazione alla bradicardia, ad aritmie ventricolari o ad entrambe. La necessità di una stimolazione cardiaca permanente è fortemente influenzata dalla presenza o assenza di sintomi legati alla bradicardia. Le principali indicazioni alla stimolazione cardiaca definitiva si sono evolute negli ultimi 40 anni grazie all'esperienza clinica e senza il supporto di studi randomizzati, data l'assenza di trattamenti alternativi validi per la bradicardia.

Blocco atrio-ventricolare di I grado

Tale difetto della conduzione viene definito da un'allungamento patologico dell'intervallo PR (>0.20 sec)⁽¹⁾. In passato, il blocco AV di I grado è stato considerato un'aritmia benigna in quanto non in grado di produrre bradicardia e pertanto senza indicazione alla stimolazione cardiaca permanente. Va tuttavia segnalato che in presenza di blocco AV di primo grado importante, l'inadeguata sincronizzazione elettrica atrio-ventricolare può provocare un anomalo riempimento ventricolare e quindi un'insufficiente gittata cardiaca ed un aumento delle pressioni di riempimento (sintomi analoghi alla "sindrome da pacemaker"). Quantunque manchino ancora dati certi sul ruolo della stimolazione cardiaca definitiva nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con blocco atrio-ventricolare di I grado, è ormai riconosciuto che tali blocchi, se di grado importante (PR >0.32 sec), possono essere sintomatici anche in assenza di blocchi AV di grado superiore. Studi non controllati hanno dimostrato in anni recenti che la correzione della sincronizzazione elettromeccanica atrio-ventricolare consente di migliorare sia i sintomi sia la portata cardiaca.

Purtroppo, mancano ancora dati che confermino in modo indiscutibile tali risultati nel follow-up a lungo termine. Al momento attuale, pertanto, l'indicazione alla stimolazione definitiva può essere posta solo in presenza

di sintomi invalidanti o di importante compromissione emodinamica correlabile all'allungamento dell'intervallo PR e solo dopo aver dimostrato che la normalizzazione di tale intervallo si associa ad un chiaro miglioramento della gittata cardiaca.^(2, 3)

Blocco atrio-ventricolare di II grado

Nel blocco AV di II grado l'impulso atriale viene bloccato a livello della giunzione AV e pertanto non condotto ai ventricoli in modo parossistico o permanente. Il blocco atrio-ventricolare di II grado è suddiviso nel tipo I e nel tipo II.

Il blocco AV di II grado tipo I si riconosce quando prima dell'onda P bloccata è presente un progressivo allungamento dell'intervallo PR. Il blocco AV di II grado tipo I è solitamente dovuto ad un rallentamento della conduzione nel nodo AV, indipendentemente dalla larghezza del QRS. La prognosi è abitualmente benigna, essendo inusuale in tal caso la progressione in tempi brevi verso gradi di blocco AV più avanzato. La stimolazione cardiaca permanente non è pertanto solitamente indicata a meno che il paziente non sia sintomatico per una bradicardia importante.^(4, 5)

Il blocco AV di II grado tipo II è caratterizzato da un'intervallo PR costante nel tempo, e da onde P non seguite da complessi QRS. La sede di questi difetti di conduzione è solitamente localizzabile a livello hisiano o sottohisiano. La prognosi è abitualmente sfavorevole per una progressione più frequente verso il blocco atrio-ventricolare di III grado e per la frequente comparsa di sintomi maggiori ed in particolare di sincope o presincope. Per tale motivo il blocco atrio-ventricolare di II grado di II tipo indica una patologia diffusa del sistema di conduzione e costituisce un'indicazione chiara alla stimolazione cardiaca definitiva anche in assenza di sintomi maggiori.

Il blocco AV II grado tipo 2:1 è caratterizzato dall'alternanza di un'onda P condotta ai ventricoli e di un'onda P bloccata. In tali casi la sede del blocco non può essere ipotizzata in base al solo dato elettrocardiografico, ma può essere diagnosticata con certezza solo con lo studio elettrofisiologico endocavitario. La sede del blocco condiziona la prognosi. In presenza di un blocco intra o infrahisiano, la stimolazione cardiaca defi-

nitiva va considerata strettamente indicata. I blocchi atrio-ventricolari di II grado vengono considerati "avanzati" in presenza di un blocco consecutivo di due o più onde P in alternanza a complessi sinusali condotti a livello della giunzione AV, ad indicare che la conduzione AV è almeno in parte preservata. Nella maggior parte dei casi dei blocchi di II grado avanzato la prognosi e l'indicazione all'impianto di pacemaker sono sovrapponibili a quanto riportato per il blocco AV di II grado tipo 2:1.⁽⁶⁾

Blocco atrio-ventricolare di III grado

Il blocco atrio-ventricolare di III grado (completo) si definisce come l'assenza di conduzione atrio-ventricolare parossistica o permanente. Nella maggior parte dei casi si associa a sintomi dovuti alla bradicardia. Come nel blocco AV di II grado, la sede del difetto di conduzione condiziona la prognosi ed il trattamento. Se il blocco AV è dovuto ad una patologia del sistema di His-Purkinje la prognosi risulta nettamente più sfavorevole.

La decisione di impiantare uno stimolatore cardiaco definitivo deve tener conto della possibile reversibilità del blocco AV o meno. Cause reversibili di blocco AV, come le disonie, la sindrome di Lyme, l'ipotermia, devono essere corrette prima di considerare l'eventuale impianto di pacemaker. In altre patologie (ad esempio sarcoidosi, amiloidosi, patologie neuromuscolari) l'impianto di pacemaker può essere considerato necessario anche in presenza di regressioni transitorie del blocco AV per la possibile progressione della malattia.^(7, 8)

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker in presenza di blocchi atrio-ventricolari acquisiti in pazienti adulti

Classe I

1. Blocco AV di III grado o di II grado avanzato, permanente o parossistico, a qualsiasi livello anatomico (nodale AV, hisiano, sottohisiano) associato a una o più delle seguenti condizioni:
 - a. bradicardia associata a sintomi (inclusi segni cli-

- nici di scompenso cardiaco), verosimilmente legati alla presenza del blocco AV (livello evidenza di tipo C);
- b. aritmie cardiache o altre situazioni patologiche che richiedano trattamento con farmaci che causano bradicardia sintomatica, per riduzione dell'automatismo del focus di scappamento (livello evidenza di tipo C);
 - c. documentazione di asistolia ≥ 3 secondi o ogni tipo di ritmo di scappamento con frequenza cardiaca inferiore a 40 bpm in pazienti svegli e senza sintomi (livello evidenza di tipo B e C);^(9, 10)
 - d. blocco AV di III grado da ablazione della giunzione AV "Ablate and Pace" (livello evidenza C);⁽¹¹⁾
 - e. blocco AV post-operatorio, che non regredisce dopo intervento cardiocirurgico dopo almeno 10-15 giorni di tempo (livello di evidenza C);⁽¹²⁾
 - f. malattie neuromuscolari con blocco AV, tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearn-Syre, distrofia di Erb ed atrofia muscolare peroneale, per l'imprevedibile progressione verso disturbi della conduzione AV (livello di evidenza C);⁽¹³⁻¹⁶⁾
 - g. tachicardia ventricolare bradicardia dipendente.
2. Blocco AV di II grado con bradicardia sintomatica, indipendentemente dalla sede del blocco (livello di evidenza B).
 3. Blocco AV di II grado tipo 2, asintomatico.
 4. Blocco AV di II grado tipo 2:1, asintomatico, se a sede infranodale.
 5. Blocco AV di II grado tipo I, asintomatico, in cui allo studio elettrofisiologico si documenti la presenza di blocco intrahisiano o sottohisiano.
 6. Blocco AV di III grado asintomatico con frequenza ventricolare media < 50 bpm, cardiomegalia o disfunzione ventricolare sinistra (livello di evidenza B,C).

Classe II

1. Blocco AV II grado 2:1, non persistente, a QRS stretto e a sede nodale (livello di evidenza C).
2. Blocco AV di I o II grado con sintomatologia analoga alla sindrome da pacemaker (livello di evidenza B).^(2,3)
3. Blocco AV di I grado marcato (> 0.30 sec) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e sintomatici per scompenso cardiaco, nei quali la stimolazione sequenziale con intervallo AV inferiore comporti un

miglioramento emodinamico (livello di evidenza C).⁽¹⁷⁾

4. Patologie neuromuscolari tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb, e atrofia muscolare peroneale con qualsiasi grado di blocco AV (incluso blocco atrioventricolare di I grado), con o senza sintomi, per la possibile ed imprevedibile progressione dl disturbo della conduzione AV (livello di evidenza B).

Bibliografia

- 1) Barold SS: Indication for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747-51
- 2) Glickson M, Hayes DL, Nishimura RA: Newer clinical application of pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1190-203
- 3) Hayes DL: Evolving indication for permanent pacing. *N Engl J Med* 1996;334:89-97
- 4) Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhinigra RC et al.: Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:1043-9
- 5) Dhinigra RC, Denes P, Wu D et al. : The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block : observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974;49:638-46
- 6) Narula O: Clinical concepts of spontaneous and induced atrioventricular block. In: Mandel WJ, ed. *Cardiac arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis and management*. Philadelphia, PA; JB Lippincott 1987: 321-42
- 7) Johansson BW: Complete heart block: a clinical hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966; 180(suppl 451):1-127
- 8) Edhag O, Swahn A: Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200: 457-63
- 9) Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al.: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmias devices. A report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-209
- 10) Kim MH, Deeb GM, Eagle KA et al.: Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87: 649-51
- 11) Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M et al.: Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989;80:1527-35
- 12) Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK et al.: Indications, effectiveness and long term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:1309-13
- 13) James TN, Fisch C: Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164-75
- 14) Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP: Cardiac conduction in the

- Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1386-1400
- 15) Charles R, Holt S, Kay JM et al.: Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation* 1981;63:214-9
- 16) James TN: Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48-56
- 17) Brecker SJD, Xiao HB, Sparriow J et al.: Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340: 1308-12
- 18) Mymin D, Matthewson FA, Tate RB et al.: The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J* 1986;315:1183-7
- 19) Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al.: “ Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:1043-9
- 20) McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C et al. : Lyme carditis : an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-45

Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrio-ventricolari associati ad infarto acuto del miocardio

Introduzione

La sede e la gravità dei blocchi atrio-ventricolari che complicano l'infarto acuto del miocardio dipendono dalla coronaria che è causa dell'ischemia.

Coronaria destra

Nei casi di interessamento della coronaria destra, l'ischemia è a carico di 2 settori:

1. il nodo atrio-ventricolare ed il primo tratto del tronco comune del fascio di His mediante l'occlusione dell'arteria del nodo atrio-ventricolare;
2. la branca destra e l'emiramo posteriore della branca sinistra mediante l'occlusione dei rami settali della coronaria destra.

I blocchi che interessano il nodo atrio-ventricolare sono a sede soprahisiana, di grado variabile, generalmente transitori e possono richiedere una stimolazione temporanea. I blocchi localizzati a livello intrahisiano⁽¹⁾ quasi sempre richiedono una elettrostimolazione temporanea ed hanno una tendenza alla cronicizzazione per cui richiedono, dopo la fase acuta, un'elettrostimolazione definitiva.

Nei soggetti in cui compaiono turbe della conduzione intraventricolare, prevalentemente blocchi di branca destra, è possibile la successiva comparsa di un blocco atrio-ventricolare che è a localizzazione sotto-hisiana e richiede quasi sempre una stimolazione temporanea. Nei casi in cui il blocco sia transitorio, è utile uno studio elettrofisiologico in pre-dimissione al fine di valutare l'intervallo HV ed il periodo refrattario del sistema His-Purkinje (riserva conduttiva) in vista di un eventuale impianto di pacemaker definitivo.

Interventricolare anteriore

Nei casi in cui l'ischemia sia a carico della interventricolare anteriore, può esserci l'interessamento delle branche mediante ischemia/necrosi dei due terzi superiori del setto interventricolare indotte dalla occlusione dei rami settali; a questo può seguire la comparsa di un blocco atrio-ventricolare di grado variabile che è sempre a sede sotto-hisiana e che richiede un'elettrostimolazione temporanea.⁽²⁻⁴⁾

Durante la fase acuta dell'IMA, nonostante la ridu-

zione di incidenza indotta dalla trombolisi, la comparsa di turbe della conduzione intraventricolare e di blocchi atrio-ventricolari si associa ad un aumento della mortalità. Nella fase subacuta, i pazienti in cui si associano infarto acuto del miocardio a sede anteriore, turbe della conduzione intraventricolare e blocchi atrio-ventricolari a sede sotto-hisiana, hanno una cattiva prognosi ed in particolare un aumento di incidenza di morte improvvisa in quanto le turbe della conduzione sono espressione di un'estesa necrosi miocardica con compromissione della funzione ventricolare sinistra. La morte improvvisa può non essere dovuta alla comparsa di un blocco atrio-ventricolare ma può verificarsi per gravi aritmie ventricolari, per cui i pazienti devono essere sottoposti a valutazione per un eventuale impianto di defibrillatore automatico.⁽⁵⁾

La presenza di turbe della conduzione intraventricolare prima dell'episodio ischemico, può favorire, durante la fase acuta, il peggioramento della conduzione intraventricolare e, quindi, la comparsa di blocchi atrio-ventricolari.

L'indicazione all'impianto di pacemaker deve tenere conto, quindi, della coronaria interessata, della presenza o meno di turbe della conduzione intraventricolare, della sede del blocco, della presenza di sintomi e della stabilità o parossismo delle turbe della conduzione atrio-ventricolare.^(6,7)

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker dopo la fase acuta di un infarto del miocardio

Classe I

1. Persistenza di blocchi di I e di II grado a livello sotto-hisiano con presenza di blocco di branca bifascicolare o blocco di III grado intra o sotto-hisiano post-infarto (livello di evidenza B).
2. Blocco A-V di II e III grado o avanzato, transitorio, associato a turbe della conduzione intraventricolare (sede sotto-hisiana) (livello di evidenza B).
3. Blocco atrio-ventricolare di II o III grado, sintomatico anche in assenza di turbe della conduzione intraventricolare (livello di evidenza C).

Classe II

1. Blocco atrio-ventricolare di I e II grado sopra-hisiano, non sintomatico (livello di evidenza B).

Bibliografia

- 1) Rizzon P, Di Biase M: Intra-His bundle block in acute myocardial infarction. Report of two cases. *J. Elettrocardiol.* 1977; 10:197-200.
- 2) Col JJ., Weinberg SL: The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 29:344-50
- 3) Rizzon P, Di Biase M, Baissus C: Intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1974; 36:660-668
- 4) Rizzon P, Rossi L, Baissus C, Demoulin JC, Di Biase M: Left posterior hemiblock in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1975; 37:711-720.
- 5) Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A: Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977; 39: 186-9
- 6) Lamas GA, Muller JE, Turi ZG et al.: A simplified method to predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction *Am J Cardiol* 1986;57: 1213-1219
- 7) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM et al.: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428

Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi fascicolari cronici

Introduzione

Le precedenti Linee Guida sull'argomento sono state formulate dall'ANMCO nel 2000,⁽¹⁾ dall'ACC/AHA/NASPE nel 2002⁽²⁾ e dall'ESC nel 2004.⁽³⁾

Per blocco bifascicolare si intende il blocco di due dei tre fascicoli (BBD+EAS, BBD+EPS, BBS). Tale diagnosi è possibile con il solo elettrocardiogramma.

Per blocco trifascicolare si intende un difetto di conduzione di tutti e tre i fascicoli; in questo caso la diagnosi elettrocardiografica è possibile solo nel caso di blocco di branca alternante (BBD alternato a BBS). Negli altri casi la diagnosi è possibile solo con lo studio elettrofisiologico endocavitario, quando questo documenta un aumento dell'intervallo HV.⁽⁴⁾

La dimostrazione di BAV sottohisiano o la comparsa di sincope legata verosimilmente a BAV, è un'indicazione all'impianto di pacemaker perché quest'ultimo è in grado di migliorare la prognosi.

L'assenza di sintomi e/o la mancata dimostrazione di BAV nel blocco bifascicolare non autorizza all'impianto di pacemaker profilattico in quanto la progressione spontanea verso il BAV è rara. In tali casi, inoltre, non è indicata un'estesa valutazione elettrofisiologia endocavitaria perché l'eventuale riscontro di un HV prolungato non ha un valore predittivo elevato per la progressione verso il BAV. Più precisamente un HV prolungato si correla negativamente con la prognosi, ma la maggior mortalità è legata non al blocco AV ma alla gravità della patologia di base.⁽⁴⁾

Un problema significativo nella valutazione di pazienti con sincope e blocco bifascicolare è la natura transitoria del BAV di alto grado e quindi la difficoltà di documentazione ECGgrafica.⁽⁵⁾ Nei casi di associazione con episodi sincopali può essere utile eseguire un SEF.

Allo stato attuale, la presenza, in condizioni di base, di un allungamento dell'intervallo HV ≥ 100 msec o la comparsa durante pacing atriale di un BAV di II o III grado a sede intra- o sottohisiana vengono considerati, anche se non univocamente, elementi aggiuntivi per l'identificazione di soggetti a maggior rischio di evoluzione verso il BAV completo. In pazienti con sincope e blocco bifascicolare lo SEF ha una alta sensibilità nell'identificazione di pazienti con BAV di alto grado intermittente o imminente,⁽⁶⁻¹⁴⁾ sebbene uno SEF negativo non possa escludere un BAV di III grado parossi-

stico quale causa della sincope.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Questo blocco è, verosimilmente, la causa della sincope nella maggior parte dei casi, sebbene non influenzi l'alto grado di mortalità in questi pazienti.^(5-7,11,18,19-21) Infatti, l'alta mortalità sembra maggiormente correlata alla gravità della cardiopatia di base e a tachiaritmie ventricolari. Sfortunatamente, la stimolazione ventricolare programmata raramente identifica questi pazienti.^(22,23)

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei blocchi fascicolari cronici

Classe I

1. Blocco di branca alternante.
2. Blocco bifascicolare con BAV di II Mobitz II o BAV di III grado intermittenti.

Classe II

1. Sincope di natura indeterminata in cui siano escluse altre cause, in particolare TV.
2. Riscontro accidentale allo SEF di HV ≥ 100 msec o di BAV sottohisiano indotto da pacing.
3. Malattie neuromuscolari (es. distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb) e atrofia muscolare peroneale, in presenza di qualsiasi grado di blocco fascicolare, in presenza o assenza di sintomi, a causa dell'imprevedibilità della progressione della malattia.

Bibliografia

- 1) Zoni Berisso M, et al.: Linee Guida alla stimolazione cardiaca definitiva. *Italian Heart J Suppl* Vol I Aprile 2000.
- 2) ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. *Circulation* 2002, Oct 15; 106(16):2145-61.
- 3) ESC Guidelines on Management Diagnosis and Treatment of Sincope – Update 2004. *Europace* 2004;6 (6):467-537
- 4) Delise P: Aritmie: diagnosi, prognosi e terapia. Casa Editrice Scientifica Internazionale. 2004
- 5) Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, et al.: Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1129-32.
- 6) McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al.: Natural history of „high risk“ bundle branch block. Final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137- 43.
- 7) Scheinman MM, Peters RW, Sauvé MJ, et al.: Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316- 22.
- 8) Rosen KM, Rahimtoola SH, Chquimia R, et al.: Electrophysiological significance of first-degree atrio-ventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971; 43:491-502
- 9) Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, et al.: Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979; 60:1455-1464
- 10) Petrac D, Radic B, Birtic K, et al.: Prospective evaluation of infrahisian second degree AV block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:679-687
- 11) Click R, Gersh B, Sugrue D, et al.: Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987; 59:817-823
- 12) Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al.: Electrophysiologic study of atrioventricular block and ventricular conduction defects. *G Ital Cardiol* 1984; 14: 768-773
- 13) Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E, et al.: Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Alboni P, editors. *Cardiac Electrophysiology today*. London: Academic Press; 1982. p. 515-522.
- 14) Englund A., Bergfeldt L, Rosenqvist N: Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1979-1987
- 15) Link M, Kim KM, Homoud M, et al.: Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary disease and a non-diagnostic electrophysiological evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334-7.
- 16) Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al.: Progression to second- or third degree atrioventricular block in patients electrostimulated for bundle branch block: a long-term study. *G Ital Cardiol* 1994;24: 409- 16.
- 17) Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.: Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045- 50.
- 18) Kaul U, Dev V, Narula J, et al.: Evaluation of patients with bundle branch block and “unexplained” syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 289-297.
- 19) Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al.: Progression to second or third degree atrioventricular block in patients electrostimulated for bundle branch block: a long term study. *G Ital Cardiol* 1994; 24:409-416.
- 20) Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al.: Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981; 64: 1265-71.
- 21) Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N et al.: Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1508-1515.
- 22) Morandy F, Higgins J, Peters R, et al.: Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984; 54: 587-591.
- 23) Nierop P, Vam Mechelen R, Elsacker A, et al.: Heart rhythm during syncope and presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1532-1538.

Indicazioni all'impianto di pacemaker nella malattia del nodo del seno e nella fibrillazione atriale

Malattia del nodo del seno

La malattia del nodo del seno costituisce un ampio spettro di aritmie cardiache che comprende la bradicardia sinusale, l'arresto sinusale, il blocco seno-atriale, il ritmo giunzionale. Esse possono manifestarsi isolatamente o alternarsi ad episodi di tachiaritmia sopraventricolare, in genere fibrillazione atriale. L'alternarsi di fasi bradiaritmiche e tachiaritmiche viene definito con il termine sindrome bradi-tachi. Spesso, la fibrillazione atriale è innescata da improvvisi rallentamenti della frequenza cardiaca o da arresti sinusali; in altri casi il fenomeno ciclo lungo - ciclo breve, indotto da un bigeminismo extrasistolico in ritmo bradicardico, è responsabile dell'insorgenza della tachiaritmia. Talvolta, un arresto sinusale prolungato o una bradicardia severa possono seguire lo sblocco della fibrillazione atriale, verosimilmente per la soppressione prolungata del nodo del seno indotta dalla tachiaritmia. I pazienti con malattia del nodo del seno possono essere sintomatici sia per le fasi bradiaritmiche (astenia, intolleranza allo sforzo, vertigini, pre-sincope o sincope) sia per quelle tachiaritmiche (cardiopalmò, dispnea, angor, scompenso cardiaco). La correlazione temporale fra aritmie e sintomi, ottenuta mediante ECG, monitoraggio Holter o registratore di eventi è essenziale per definire una corretta strategia terapeutica. In alcuni casi tale correlazione può essere solo presunta per la natura sporadica dei sintomi. In molti altri è presente un'incompetenza cronotropa, definita come l'incapacità del nodo del seno di incrementare adeguatamente la frequenza cardiaca sotto sforzo. La definizione più comunemente accettata di incompetenza cronotropa è l'incapacità di raggiungere, durante esercizio massimale, una frequenza pari almeno al 75% della frequenza teorica massimale (220 - l'età). Nella pratica clinica essa si manifesta in forme molto variegata che includono una lenta ascesa della frequenza nelle fasi iniziali e medie dell'esercizio, instabilità della frequenza stessa in fase di sforzo massimale con improvvise cadute e risalite, una brusca caduta al termine dell'esercizio. L'elettrostimolazione cardiaca ha dimostrato, nei pazienti con malattia del nodo del seno sintomatica, effetti benefici su end-point clinici maggiori, quali il miglioramento della qualità di vita, la prevenzione della fibrillazione atriale e dell'ictus, la riduzione delle ospedalizzazioni e verosimilmente la soprav-

vivenza.⁽¹⁻³⁾ L'utilizzo di pacemaker rate-responsive ha dimostrato benefici clinici ripristinando un corretto incremento di frequenza durante esercizio.⁽⁴⁾ La bradicardia sinusale è considerata un reperto fisiologico negli atleti allenati che, sovente, hanno una frequenza a riposo nello stato di veglia compresa fra 40 e 50 bpm, la quale durante il sonno può rallentare fino a 30 bpm con pause sinusali e/o cicli di blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach che producono intervalli RR fino a 3 secondi.⁽⁵⁾ Questi reperti non devono essere considerati patologici e sono da riferire a ipertono vagale.

La stimolazione atriale nella prevenzione della fibrillazione atriale

Stimolazione fisiologica convenzionale

È stato dimostrato che la stimolazione atriale e bicamerale determinano una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale in pazienti con malattia del nodo del seno, specie se confrontate con la stimolazione ventricolare.⁽⁶⁻⁸⁾ In studi randomizzati la stimolazione atriale isolata si è rivelata superiore, nella prevenzione a lungo termine, della fibrillazione atriale rispetto alla stimolazione bicamerale, anche nel sottogruppo di pazienti in cui veniva programmato un intervallo atrio-ventricolare lungo per evitare una stimolazione ventricolare non necessaria.⁽⁹⁾ L'effetto antiaritmico della stimolazione atriale sembra legato a differenti meccanismi elettrofisiologici che comprendono la prevenzione degli episodi tachicardici indotti da bradicardia, la riduzione del numero di battiti prematuri atriali che possono innescare la fibrillazione, la soppressione del fenomeno "ciclo lungo - ciclo breve", la riduzione della dispersione delle velocità di conduzione e dei periodi refrattari atriali.⁽¹⁰⁾ Il supporto anti-bradicardico può inoltre potenziare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, permettendone l'uso in dosaggi ottimali e prevenendo la bradicardia indotta. L'attivazione della funzione "rate responsive" può incrementare i benefici antiaritmici della stimolazione atriale aumentando la percentuale di pacing atriale, specie in corso di esercizio.⁽¹¹⁾

Algoritmi di stimolazione atriale preventivi

Per incrementare l'efficacia della stimolazione atriale nella prevenzione delle tachiaritmie, sono stati svi-

luppato algoritmi di pacing, attivati dalla presenza di battiti prematuri atriali o dall'emergenza del ritmo sinusale spontaneo, finalizzati a determinare percentuali di stimolazione atriale le più elevate possibili. Diversi algoritmi sono stati sviluppati dalle diverse case costruttrici. In sintesi possono essere classificati nel modo seguente:

- 1) algoritmi che determinano soppressione overdrive dinamica del ritmo sinusale;
- 2) algoritmi attivati dalla presenza di extrasistolia atriale, al fine di evitare il fenomeno ciclo lungo - ciclo breve;
- 3) algoritmi che inducono una stimolazione temporanea ad alta frequenza dopo l'interruzione di una tachiaritmia;
- 4) algoritmi che prevengono una brusca caduta della frequenza cardiaca alla fine di un esercizio.

L'utilizzo clinico di tali algoritmi ha portato a risultati contrastanti. Se da un lato essi hanno in genere dimostrato una ottima affidabilità tecnica, con buona tolleranza soggettiva dei pazienti e assenza di effetti proaritmici, discordanti invece sono gli effetti sulle ricorrenze di fibrillazione atriale e sul beneficio clinico complessivo.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Le ragioni di tale discordanza vanno verosimilmente ricercate in una non appropriata selezione dei pazienti o in una non adeguata determinazione dei campioni negli studi clinici controllati. L'ampia variabilità individuale delle ricorrenze di tachiaritmia, potrebbe infatti occultare gli effetti dell'attivazione degli algoritmi.⁽¹⁷⁾ Altri fattori responsabili di risultati negativi possono essere rappresentati da una sede di stimolazione atriale non ottimale⁽¹⁶⁾ o dalla presenza di elevate percentuali di stimolazione ventricolare non necessaria.⁽¹⁸⁾

Alla luce di tali dati l'uso degli algoritmi di prevenzione nella pratica clinica va riservato a pazienti selezionati o arruolati in studi controllati.⁽¹⁹⁾

Stimolazione atriale multisito

La stimolazione atriale multisito è stata proposta per pazienti con asincronia di attivazione elettrica intra-atriale e inter-atriale, causate da rallentata conduzione nell'atrio destro e attivazione retrograda dell'atrio sinistro, quali determinanti principali dell'insorgenza della fibrillazione atriale. Obiettivi della stimolazione multisito sono il miglioramento della sequenza di attivazione, la riduzione della asincronia, la pre-eccitazione di aree poten-

zialmente coinvolte nei circuiti di rientro e la riduzione della dispersione dei periodi refrattari atriali. Tuttavia, la stimolazione biatriale e la stimolazione doppia sede atriale destra, nonostante incoraggianti risultati preliminari, non hanno dimostrato in studi controllati una chiara superiorità nei confronti della stimolazione convenzionale in auricola.^(20,21) La stimolazione isolata del setto inter-atriale basso a livello del triangolo di Koch, area caratterizzata da conduzione anisotropa, si propone di prevenire l'insorgenza della fibrillazione atriale attraverso il prolungamento dell'intervallo di accoppiamento dei battiti prematuri atriali e le modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche del substrato. Tale tecnica si è dimostrata efficace nel ridurre le recidive parossistiche di tachiaritmia⁽²²⁾ e nel ridurre la progressione verso la fibrillazione atriale permanente. Dati preliminari di confronto, in popolazioni di pazienti con sindrome bradi-tachi, sembrano confermare la superiorità della stimolazione del setto rispetto a quella tradizionale in auricola.⁽¹⁶⁾ Risultati favorevoli nella riduzione della progressione verso la fibrillazione atriale permanente, sono stati riportati anche per la stimolazione isolata del setto interatriale alto nella regione del fascicolo di Bachmann.⁽²³⁾

Sulla base di tali dati, allo stato attuale delle conoscenze, solo la stimolazione del setto interatriale può essere considerata in alternativa alla stimolazione convenzionale in auricola, specie in pazienti con ritardi della conduzione intra-atriale e inter-atriale.

Pacing antitachicardico atriale nell'interruzione delle tachiaritmie sopraventricolari

La stimolazione atriale può essere utilizzata anche nell'interruzione di tachiaritmie sopraventricolari. Tachicardie da rientro, quali il flutter e la tachicardia sopraventricolare, possono essere interrotte utilizzando diverse tecniche di stimolazione che includono la stimolazione programmata e l'erogazione di raffiche di impulsi ad alta frequenza.^(24,25) Questi dispositivi anti-tachicardici possono riconoscere automaticamente la tachicardia ed erogare la terapia sia automaticamente sia mediante un attivatore esterno. È stato dimostrato che la stimolazione atriale rapida, erogata su tachicardia o flutter atriale, è efficace nel ripristino del ritmo sinusale nel 60-90% dei pazienti. La massima efficacia si ottiene in genere effettuando la stimolazione antita-

chicardica a una frequenza appena superiore a quella dell'aritmia o associando uno o più extrastimoli.⁽²⁶⁾ Il pacing atriale ad alta frequenza può inoltre desincronizzare la tachicardia con successivo ripristino del ritmo sinusale. Più controversa è la possibilità di interrompere la fibrillazione atriale mediante tecniche di pacing. È stata riportata un'efficacia del 33% del burst a 50 hertz in pazienti con fibrillazione atriale indotta durante studio elettrofisiologico,⁽²⁷⁾ ma in nessun caso è stata documentata l'interruzione di una fibrillazione atriale persistente.⁽²⁸⁾ Il rationale per l'uso di terapie antitachicardiche atriali in pazienti con storia di fibrillazione atriale, è basato sul fatto che molti episodi di fibrillazione atriale si manifestano nella loro fase precoce in forma di flutter atriale o tachicardia atriale e che solo successivamente vanno incontro a desincronizzazione completa.⁽²⁹⁾ L'efficacia delle terapie antitachicardiche atriali è stimata intorno al 50% con un'ampia variabilità individuale.^(30,31) Fattori predittivi di successo delle terapie antitachicardiche atriali, sono rappresentati da un ciclo più lungo della tachicardia atriale, l'erogazione precoce della terapia dopo l'insorgenza dell'aritmia, una buona classe funzionale del paziente, il trattamento con flecainide e il fatto che la tachicardia non sia una recidiva precoce dopo sblocco di una precedente tachiaritmia.⁽³²⁾ L'erogazione delle terapie antitachicardiche si è dimostrata sicura senza effetti proaritmici a livello ventricolare.

Come per gli algoritmi di prevenzione, gli studi che hanno investigato l'impatto clinico delle terapie antitachicardiche hanno fornito risultati contraddittori e non sono risultati evidenti benefici sul carico di fibrillazione e su end-point clinici primari.⁽³³⁻³⁵⁾

Il monitoraggio continuo del ritmo atriale e ventricolare, così come dell'efficacia delle terapie antitachicardiche, risultano essere estremamente utili per selezionare i pazienti che possono beneficiare di tali terapie.⁽¹⁹⁾

Selezione della modalità di stimolazione e programmazione del dispositivo

In pazienti con malattia del nodo del seno, la stimolazione AAI (confrontata con quella VVI)⁽⁶⁾ si è dimo-

strata in grado di migliorare la sopravvivenza a lungo termine e di ridurre le ricorrenze di fibrillazione atriale e l'incidenza di scompenso cardiaco e di ictus. Risultati meno brillanti sono invece emersi dal confronto fra stimolazione bicamerale e ventricolare.^(7,8) Se, infatti, il pacing bicamerale si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale, non si sono osservati effetti favorevoli sulla sopravvivenza e sull'incidenza di scompenso cardiaco. Pochi studi sono disponibili nei quali vengano messe a confronto la stimolazione AAI con quella DDD. Se, infatti, entrambe possono essere definite fisiologiche in quanto preservano il sincronismo atrio-ventricolare, nel pacing bicamerale la stimolazione costante o intermittente del ventricolo destro può indurre una desincronizzazione inter- e/o intra-ventricolare con allungamento della durata del QRS ed effetti sfavorevoli sui parametri emodinamici e sull'incidenza di fibrillazione atriale. In un recente studio randomizzato⁽⁹⁾ in cui sono stati arruolati 177 pazienti, l'incidenza di fibrillazione atriale nel gruppo AAI dopo circa tre anni era significativamente più bassa rispetto al DDD, sia nel sottogruppo programmato con intervallo atrio-ventricolare breve sia in quello programmato con intervallo atrio-ventricolare lungo, per favorire la conduzione atrio-ventricolare spontanea. Un sottostudio del MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction)⁽¹⁸⁾ ha valutato gli effetti sfavorevoli della stimolazione ventricolare su scompenso cardiaco e fibrillazione atriale in pazienti con disfunzione sinusale e normale durata del QRS. In 1339 pazienti con $QRS \leq 120$ msec, sono stati analizzati gli effetti di diverse percentuali di stimolazione ventricolare su tali end-point. Sia nei pazienti assegnati alla stimolazione DDD sia in quelli randomizzati al pacing VVI, la stimolazione ventricolare è risultata associata ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale. Il rapporto di rischio ha mostrato una correlazione lineare in entrambi i gruppi per raggiungere il massimo a percentuali di stimolazione ventricolare dell'80-85%. L'incremento di rischio è stato stimato in circa l'1% per ogni aumento di un punto percentuale di stimolazione ventricolare. Anche per quanto riguarda l'incidenza di scompenso cardiaco per entrambi i gruppi, il rischio aumentava all'aumentare della percentuale di stimolazione ventricolare. Nel gruppo DDDR il rischio aumentava progressivamente fino ad una percentuale di stimolazione del 40% per poi aumentare solo lievemente

per valori superiori. Tale rischio poteva essere ridotto fino al 2% se il pacing ventricolare era ridotto al minimo. Nel gruppo VVIR il rischio cresceva molto lentamente fino a percentuali di stimolazione dell'80% per mostrare poi una brusca impennata. Gli effetti deleteri del pacing ventricolare sullo sviluppo di scompenso cardiaco sono ancora più marcati in pazienti con bassa frazione di eiezione candidati ad impianto di defibrillazione.⁽³⁶⁾ Per evitare la stimolazione ventricolare destra la soluzione più semplice è quella di impiantare un pacemaker AAI nei pazienti con conduzione atrio-ventricolare intatta. Tale opzione ha trovato storicamente una scarsa applicazione soprattutto per il timore dell'insorgenza di un blocco atrio-ventricolare tardivo. In realtà, con un'appropriata selezione dei pazienti, tale rischio è stimabile al di sotto dell'1% per anno.⁽³⁷⁾ Alcuni pazienti con malattia del nodo del seno possono sviluppare una fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare che può richiedere il pacing ventricolare, ma anche in questo caso il rischio è decisamente basso.⁽⁶⁾ La soluzione alternativa è quella di impiantare un pacemaker bicamerale e di utilizzare una programmazione che limiti al massimo la stimolazione ventricolare destra. Programmare un intervallo atrio-ventricolare più lungo della conduzione atrio-ventricolare spontanea è teoricamente il modo più semplice per ottenere un pacing atriale isolato. Tuttavia, tenuto conto che il periodo refrattario atriale totale è pari alla somma dell'intervallo atrio-ventricolare e del periodo refrattario atriale post-ventricolare, programmare un intervallo atrio-ventricolare molto lungo comporta una riduzione della frequenza massima programmabile. Inoltre, in conseguenza di un periodo refrattario atriale totale molto lungo, la finestra di sensing durante sforzo può essere molto breve, il che aumenta il rischio di undersensing dei battiti prematuri atriali, con possibilità di pacing atriale competitivo e insorgenza di tachiaritmie atriali. L'allungamento dell'intervallo atrio-ventricolare programmato può essere bilanciato da un accorciamento del periodo refrattario atriale post-ventricolare, ma questo aumenta il rischio di tachicardia mediata dal pacemaker. Inoltre, la programmazione di un intervallo atrio-ventricolare lungo può essere in conflitto con altri parametri quale, ad esempio, l'attivazione della commutazione automatica di modo in caso di tachiaritmie sopraventricolari. In ogni caso, anche programmando

un intervallo atrio-ventricolare lungo è difficile ottenere percentuali di stimolazione ventricolare inferiori al 30%.⁽³⁸⁾

Per superare queste difficoltà sono stati introdotti algoritmi che consentono la commutazione automatica da AAI a DDD e viceversa. Il dispositivo stimola in AAI monitorizzando continuamente la conduzione atrio-ventricolare. In caso di blocco, il pacemaker si commuta in DDD ed eroga lo stimolo ventricolare. In caso di ripristino della conduzione spontanea, il pacemaker si commuta nuovamente in AAI.⁽³⁹⁾ Altri algoritmi sono capaci di determinare un'estensione automatica dell'intervallo atrio-ventricolare attraverso il monitoraggio continuo della conduzione spontanea.⁽⁴⁰⁾ Più recentemente è stata proposta una nuova modalità di stimolazione detta "Minimal Ventricular Pacing - MVP". In questa modalità il pacemaker funziona basamente in AAI con monitoraggio della conduzione spontanea e backup di pacing ventricolare. Lo stimolo ventricolare viene erogato solo dopo un intervallo PP/AA senza evento ventricolare. Dopo due onde P/A bloccate consecutive che hanno richiesto lo stimolo ventricolare di sicurezza, il pacemaker si commuta in DDD. L'intervallo atrio-ventricolare (sentito e stimolato) in modo DDD è quello stabilito alla programmazione e quindi ottimizzato. Questo algoritmo consente una conduzione spontanea anche con intervalli atrio-ventricolari molto lunghi (>300 ms) e accetta fino a un massimo di due onde P bloccate su 4 prima di commutarsi in DDD. Durante pacing DDD il dispositivo verifica periodicamente il ripristino della conduzione spontanea e in caso positivo si commuta in AAI.⁽⁴¹⁾

I vari algoritmi hanno dimostrato significativi benefici negli studi clinici con percentuali di stimolazione ventricolare e che possono scendere al di sotto del 5% con quelli di più recente generazione.

Fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare

In caso di fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare e/o con pause diurne superiori a 3 secondi e/o associata a blocco atrio-ventricolare completo, è indicato l'impianto di un pacemaker VVIR in presenza di sintomi (astenia, vertigini, presincope o sincope).

Ablate and Pace

Nei pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica, sintomatica, ad elevata frequenza ventricolare, può essere considerata l'ablazione del nodo atrio-ventricolare con impianto di pacemaker definitivo. Si tratta di una terapia palliativa, in quanto non è in grado di eliminare il substrato elettrofisiologico dell'aritmia, né il rischio tromboembolico, con conseguente necessità di mantenere un'adeguata terapia anti-coagulante. È tuttavia una procedura molto efficace nel controllo della sintomatologia, correlata all'elevata frequenza ventricolare e all'irregolarità dell'attività cardiaca. In particolare, nei pazienti che sviluppano un'insufficienza ventricolare sinistra per effetto delle prolungate frequenze elevate (cosiddetta cardiomiopatia tachiaritmica), tale procedura si è dimostrata in grado di indurre un rimodellamento inverso con miglioramento della performance ventricolare. Una recente metanalisi⁽⁴²⁾ condotta in oltre 2000 soggetti sottoposti ad ablazione del nodo AV, ha documentato un miglioramento della qualità della vita, della funzione cardiaca e della tolleranza all'esercizio. Nei primi mesi dopo la procedura è stato osservato un aumento della frazione d'eiezione, più evidente nei pazienti con frazione di eiezione inferiore a 45%, attribuito ad un aumento del tempo di riempimento ventricolare, alla sospensione di farmaci inotropi negativi e alla regressione della tachicardiomiopatia indotta dalla tachiaritmia. L'incidenza di mortalità nei soggetti sottoposti all'ablazione è risultata equivalente a quella dei soggetti in terapia medica.

Nei pazienti con fibrillazione atriale permanente va impiantato un pacemaker VVIR, mentre nei pazienti con forme parossistiche o persistenti è preferibile impiantare un pacemaker DDDR con commutazione automatica di modo al fine di mantenere il sincronismo atrio-ventricolare in ritmo sinusale e di evitare il trascinarsi ad alta frequenza della stimolazione ventricolare in corso di fibrillazione atriale. Dopo la procedura è stato segnalato un aumentato rischio di morte improvvisa legato a torsione di punta in caso di frequenza di stimolazione <70/minuto.⁽⁴³⁾ La torsione di punta sarebbe correlata ad un transitorio effetto "memoria" delle alterazioni della ripolarizzazione secondarie all'elevata frequenza ventricolare o a prolungamento del QT bradicardia dipendente. Per tale motivo è consigliabile per

almeno 48 ore successive alla procedura che i pazienti vengano stimolati ad una frequenza cardiaca ≥ 90 /minuto. È stato infine osservato un impatto economico favorevole dell'ablazione del nodo atrio-ventricolare: dopo un periodo di osservazione medio di 2.5 anni, è stato valutato che la spesa sanitaria per i pazienti sottoposti ad ablazione è stata minore rispetto a quella per i pazienti trattati con terapia medica.⁽⁴⁴⁾

È stato proposto di eseguire una stimolazione bi-ventricolare in pazienti candidati ad "ablate and pace", ma a tal proposito non esistono studi di ampiezza tale da suggerire tale approccio in maniera sistematica, al di fuori di pazienti selezionati.⁽⁴⁵⁾

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nella malattia del nodo del seno

Classe I

1. Malattia del nodo del seno con bradicardia sintomatica documentata e/o frequenti pause sinusali che producono sintomi (livello di evidenza C).
2. Bradicardia sinusale sintomatica indotta da terapia farmacologica essenziale per la quale non esistono alternative accettabili (livello di evidenza C).
3. Incompetenza cronotropa sintomatica (livello di evidenza C).

Classe II

1. Bradicardia sinusale fissa con frequenza inferiore a 40 bpm, spontanea o indotta da terapia farmacologica essenziale, quando una chiara correlazione fra sintomi compatibili con la bradicardia e la bradicardia stessa non è stata documentata (livello di evidenza C).
2. Bradicardia sinusale fissa con frequenza diurna inferiore a 30 bpm, minimamente sintomatica (livello di evidenza C).

La stimolazione atriale nella prevenzione della fibrillazione atriale

Classe I

1. Fibrillazione atriale recidivante in pazienti con malattia del nodo del seno sintomatica e indicazioni al pacing antibradicardico (livello di evidenza A).

Classe II

1. Fibrillazione atriale in pazienti con bradicardia sinusale sintomatica indotta dalla terapia antiaritmica (livello di evidenza C).
2. Fibrillazione atriale in pazienti in cui la bradicardia sinusale spontanea o indotta dalla terapia antiaritmica facilita le recidive di tachiaritmia (livello di evidenza C).
3. Stimolazione atriale multisito in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica e ritardi di conduzione intra-atriale e/o inter-atriale (livello di evidenza C).

Nota

La stimolazione cardiaca permanente non è indicata in caso di fibrillazione atriale senza associata una bradicardia (spontanea o indotta dai farmaci). Queste raccomandazioni seguono quelle contenute nelle Linee Guida AIAC sul trattamento della FA.

La stimolazione atriale nell'interruzione delle tachiaritmie atriali

Classe I

1. Tachicardia sopraventricolare o flutter atriale sintomatici, riproducibilmente interrotti dalla stimolazione antitachicardica atriale, quando la terapia farmacologica è inefficace e la terapia ablativa è non applicabile, inefficace o non voluta (livello di evidenza C).

Classe II

1. Tachiaritmie sopraventricolari in pazienti candidati ad impianto di defibrillatore automatico per tachia-

ritmie ventricolari (nell'ambito di un defibrillatore duale) (livello di evidenza C).

2. Tachiaritmie sopraventricolari refrattarie, a carattere persistente, che hanno richiesto cardioversione elettrica in due o più occasioni, in pazienti senza storia di tachiaritmie ventricolari candidati all'impianto di un defibrillatore duale, nei quali la terapia ablativa è non applicabile, inefficace o non voluta (livello di evidenza C).

Nota

L'erogazione di terapie antitachicardiche atriali è controindicata in presenza di via anomala in soggetti non sottoposti ad ablazione transcateretere.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nella fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare

Classe I

1. Fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare e/o con pause diurne superiori a 3 secondi, e/o associata a blocco atrio-ventricolare completo, sintomatica, spontanea o indotta da terapia farmacologica essenziale (livello di evidenza C).

Classe II

1. Fibrillazione atriale permanente con pause diurne e/o notturne superiori a 3 secondi, oligosintomatica (livello di evidenza C).

Ablate and Pace

Classe I

1. Soggetti anziani, con episodi frequenti di fibrillazione atriale parossistica o con fibrillazione atriale cronica ad alta frequenza ventricolare, refrattaria al trattamento farmacologico e accompagnata da sintomatologia severa, giudicata non tollerabile o minacciosa per la vita, quale la sincope o lo scompenso cardiaco (livello di evidenza A).
2. Pazienti con cardiomiopatia tachiaritmica nei quali l'ablazione della fibrillazione atriale sia non eseguibile, inefficace o non voluta (livello di evidenza B).

3. Pazienti affetti da malattia del nodo del seno tipo bradi-tachi, già portatori di pacemaker o con indicazione all'impianto di pacemaker e con episodi frequenti di fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico (livello di evidenza C).

Classe II

1. Soggetti già sottoposti senza successo ad ablazione della fibrillazione, in cui persistano elevate frequenze ventricolari (livello di evidenza C).

Selezione della modalità di stimolazione e programmazione del dispositivo

1. Selezionare un pacemaker AAIR nei casi con conduzione atrio-ventricolare intatta. In alternativa impiantare un pacemaker DDDR con algoritmi di estensione automatica dell'intervallo atrio-ventricolare o di commutazione automatica AAI-DDD.
2. Evitare in ogni caso l'impianto di dispositivi VVI che devono essere considerati controindicati.
3. Utilizzare elettrocateretri atriali bipolari per favorire un corretto riconoscimento dell'attività atriale, specie in corso di tachiaritmia.
4. Attivare l'algoritmo di commutazione automatica di modo DDDR DDIR in tutti i pazienti.
5. Programmare una frequenza di stimolazione atriale di base, tale da ottenere un'elevata percentuale di stimolazione. Evitare frequenze minime inferiori a 60 ppm, salvo diversa indicazione clinica.
6. Programmare la frequenza massima secondo indicazione clinica.
7. Attivare la funzione *rate responsive* nei pazienti con insufficienza cronotropa.
8. Attivare gli algoritmi di stimolazione preventiva (se disponibili) nei pazienti con basse percentuali di stimolazione atriale, elevato numero di battiti prematuri atriali, nei quali i dati diagnostici del dispositivo ne confermino l'efficacia clinica.
9. Attivare le terapie di pacing antitachicardico (se disponibili) in pazienti con tachicardia organizzata e/o a ciclo atriale più lento, là dove i dati diagnostici del dispositivo ne confermino l'efficacia.

10. In caso di *ablate and pace* programmare una modalità VVIR nei soggetti con fibrillazione atriale permanente e DDDR con commutazione automatica di modo in quelli con forme parossistiche e persistenti.
11. Dopo la procedura, programmare una frequenza di stimolazione ≥ 90 ppm per almeno 48 ore.

Bibliografia

- 1) Rasmussen K: Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455-9.
- 2) Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H: Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116:16-22.
- 3) Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatori G, Cini R, Turitto G: Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65:729-35.
- 4) Linde-Edelstam C, Nordlander R, Pehrsson SK, Ryden L: A double-blind study of submaximal exercise tolerance and variation in paced rate in atrial synchronous compared to activity sensor modulated ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:905-15.
- 5) Talan DA, Bauernfeind RA, Ashley WW, Kanakis CJ, Rosen KM: Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. *Chest* 1982;82:19-24.
- 6) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, 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.
- 7) Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al.: for the CTOPP Investigators: Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: The Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:167-172.
- 8) 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;346:1854-1862.
- 9) Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK: A randomized comparison of atrial and dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614-23.
- 10) Schoels W, Becker R: Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(suppl.8):S13-17.
- 11) Bellocci F, Spampinato A, Ricci R et al.: Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-responsive in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence. A prospective, multicentre study. *Europace* 1999; 1:220-5.
- 12) Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al.: Impact of Consistent Atrial Pacing algorithm on premature atrial complex number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomised prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5:35-46.
- 13) Boriani G, Biffi M, Padeletti L, et al.: Effects of consistent atrial pacing and atrial rate stabilization, two pacing algorithms to suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation in brady-tachy syndrome. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl. P):P7-P15.
- 14) Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al.: A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation. Results of the atrial dynamic overdrive pacing trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-633.
- 15) Savelieva I, Camm J: The results of pacing trials for the prevention and termination of atrial tachyarrhythmias: is there any evidence of therapeutic breakthrough? *J Interv Cardiac Electrophysiol* 2003;8:103-115.
- 16) 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.
- 17) Ricci R, Santini M, Padeletti L, et al.: Atrial tachyarrhythmia recurrence temporal patterns in bradycardia patients implanted with antitachycardia pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:44-51.
- 18) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.: for the Mode S Trial (MOST) Investigators: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
- 19) Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al.: for the AHA Writing Group: 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;111:240-243.
- 20) Mabo P, Paul V, Jung W, et al: Biatrtrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYNBIAPACE Study (abs.). *Eur Heart J* 1999;20(Abs Suppl):4.
- 21) Saksena S, Prakash A, Ziegler P, et al.: DAPPAP Investigators: Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1140-1150.
- 22) Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, et al: Interatrial septum pacing: a new approach to prevent recurrent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:35-43.
- 23) 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.
- 24) Spurrell RA, Nathan AW, Camm AJ: Clinical experience with implantable scanning tachycardia reversion pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:1296-1300.
- 25) Peters RW, Scheinman MM, Morady F, Jacobson L: Long-term management of recurrent paroxysmal tachycardia by cardiac burst pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:35-44.
- 26) Hii JTY, Mitchell B, Duff HJ, et al.: Comparison of atrial overdrive pacing with and without extrastimuli for termination of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992;70:463-7.
- 27) Mehra R, Mongeon L: Termination of atrial tachyarrhythmias by pacing techniques. In Santini M Ed: Progress in Clinical Pacing. 1996. Futura Pub, Armonk, New York, 1996, pag. 491-502.

- 28) Paladino W, Bahu M, Knight BP, et al.: Failure of single - and multisite high-frequency atrial pacing to terminate atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;80:226-7.
- 29) Israel CW, Ehrlich JR, Gronefeld G et al.: Prevalence, characteristics and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation: insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:355-363.
- 30) Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al: Antitachycardia pacing therapy to treat spontaneous atrial tachyarrhythmias: the 7250 Dual Defibrillator Italian Registry. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl. P):P25-P32.
- 31) Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE: for the Worldwide Jewel AF-Only Investigators. Clinical experience with a dual chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1247-1253.
- 32) Boriani G, Padeletti L, Santini M, et al.: Predictors of atrial antitachycardia pacing efficacy in patients affected by bradycardia form of sick sinus syndrome and implanted with a DDDR device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:714-23.
- 33) 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. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;24:687.
- 34) Lee MA, Weachter R, Pollak S et al.: 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;41:1926-1932.
- 35) Gillis AM, Koehler J, Morck M et al.: High atrial antitachycardia pacing therapy efficacy is associated with a reduction in atrial tachyarrhythmia burden in a subset of patients with sinus node dysfunction and paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:791-796.
- 36) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.: The DAVID Trial Investigators: Dual chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
- 37) Andersen HR, Nielsen JC, Bloch Thomsen PE, et al.: Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-1321.
- 38) Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR: Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999;1:113-20.
- 39) Mayumi H, Kohno H, Yasui H, Kawachi Y, Tokunaga K: Use of automatic mode change between DDD and AAI to facilitate native atrioventricular conduction in patients with sick sinus syndrome or transient atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1740-1747.
- 40) Melzer C, Sowellam S, Sheldon TJ, et al.: Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:521-7.
- 41) Sweeney M, Shea J, Fox V, et al.: Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2004;1:160-7.
- 42) Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay n, et al.: Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. A meta analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
- 43) Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *PACE* 1997;20:343-348.
- 44) Jensen SJ, Bergfeldt L, Rosenqvist M: Long-term follow-up of patients treated by radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. *PACE* 1995;1:1609-1614.
- 45) Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE, et al.: Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrio-ventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013-8.

Indicazioni all'impianto di pacemaker nella sincope neuro-mediata

Cenni di epidemiologia, classificazione e trattamento

La sincope è un sintomo, caratterizzato da una temporanea e auto-limitantesi perdita di coscienza che in genere porta a caduta. La sincope è un evento a rapido inizio e il successivo recupero è spontaneo, completo e usualmente pronto. Il meccanismo sottostante è una generale, temporanea, completa ipoperfusione cerebrale.⁽¹⁾ La sincope neuro-mediata è un'entità clinica dovuta ad una risposta riflessa che, una volta innescata, determina vasodilatazione periferica e/o bradicardia con ipotensione, ipoperfusione cerebrale e perdita di coscienza.⁽¹⁾ Essa rappresenta la causa più frequente di sincope, giungendo a spiegare sino al 50% degli eventi sincopali osservati in ampi studi di popolazione.^(1,2)

Numerosi sono gli eventi potenzialmente scatenanti la sincope neuromediata. La classica "sincope vasovagale" è generalmente indotta da stress emozionale o ortostatico ed è pertanto diagnosticabile sulla scorta dei soli dati anamnestici.⁽¹⁾ La "sincope del seno carotideo" è una sincope che, dall'anamnesi, appare strettamente riconducibile ad un'accidentale manipolazione meccanica del seno carotideo e può essere riprodotta dal massaggio del seno carotideo.⁽¹⁾ È definita "situazionale" quella sincope che risulta associata a scenari specifici: minzione, defecazione, tosse, deglutizione.⁽¹⁾ Talora, la presentazione clinica della sincope neuro-mediata, risulta comunque atipica essendo quindi diagnosticabile sulla scorta di elementi clinici minori, sull'esclusione di altre cause di sincope e di una risposta positiva al tilt-test o al massaggio del seno carotideo.⁽¹⁾

L'obiettivo primario nel trattamento della sincope neuromediata è rappresentato dalla prevenzione delle recidive, dei traumi ad esse eventualmente associati ed il miglioramento della qualità della vita.⁽¹⁾ Esso deve, in primo luogo, comprendere misure di informazione sanitaria atte a far sì che il paziente possa evitare fattori scatenanti e riconoscere precocemente i prodromi, evitando così il progredire dell'episodio.⁽¹⁾ Una valutazione critica di trattamenti farmacologici per patologie concomitanti, con particolare riguardo all'uso di farmaci vasodilatatori, può inoltre essere opportuna.⁽¹⁾

Misure terapeutiche addizionali non risultano in genere necessarie in pazienti che abbiano sperimenta-

to un solo episodio di sincope in contesti non riconducibili ad un elevato rischio.⁽¹⁾ Tali pazienti devono infatti essere rassicurati sulla natura benigna della patologia, fornendo inoltre le misure di informazione sanitaria su indicate.⁽¹⁾ Al contrario, misure terapeutiche addizionali possono rendersi necessarie in contesti caratterizzati da elevato rischio e/o elevata frequenza degli episodi:⁽¹⁾

- sincopi molto frequenti, condizionanti una grave compromissione della qualità della vita;
- tendenza degli episodi a recidivare con assenza di prodromi e conseguente esposizione del paziente ad un elevato rischio di traumatismo;
- sincope durante attività a potenziale elevato rischio (guida) o in soggetti praticanti specifiche attività professionali a potenziale elevato rischio (atleti agonisti, piloti, autisti professionisti).

Gli interventi terapeutici addizionali nei pazienti affetti da sincope vasovagale comprendono l'utilizzo di "volume expanders" (incremento dell'introduzione di sale con la dieta o di elettroliti mediante l'uso di "sport drinks") e la pratica di regolare esercizio fisico moderato e, in pazienti particolarmente motivati, l'eventuale prescrizione di periodi di ortostatismo passivo di durata progressivamente crescente ("tilt-training").⁽¹⁾ Nella vita quotidiana possono inoltre essere utili anche le cosiddette manovre di contropressione, capaci di indurre un significativo incremento della pressione arteriosa durante la fase prodromica, evitando la perdita di coscienza o protraendo nel paziente la fase prodromica.⁽¹⁾

Molti farmaci (β -bloccanti, disopiramide, scopolamina, clonidina, teofillina, fludrocortisone, efedrina, etilefrina, midodrina, antiserotoninergici), sono stati studiati nella prevenzione della sincope vasovagale.⁽¹⁾ In generale, mentre soddisfacenti sono stati i risultati degli studi non controllati o controllati a breve termine, diversi studi clinici controllati e randomizzati con placebo hanno fallito nel dimostrare un'utilità della terapia farmacologica che, pertanto, non è raccomandata nella prevenzione delle recidive di sincope vasovagale.⁽¹⁾

L'elettrostimolazione nella sincope neuro-mediata

Sincope vasovagale

Sebbene i dati raccolti in corso di tilt-test abbiano dimostrato che il pacing sia in genere inefficace nel prevenire la sincope pur protraendo la fase prodromica, il ruolo dell'elettrostimolazione è stato oggetto di svariati studi di limitate dimensioni che hanno dimostrato la possibile efficacia di tale intervento terapeutico in popolazioni altamente selezionate.^(1,3-8) Ciò ha quindi creato il presupposto per studi clinici, randomizzati e controllati, di maggiori dimensioni. L'analisi di questi studi costituisce pertanto il punto centrale della presente sezione unitamente alle raccomandazioni circa le indicazioni all'elettrostimolazione nel trattamento della sincope neuro-mediata.

Cinque studi si sono recentemente occupati di questo argomento:⁽⁹⁻¹³⁾ tre, in aperto, hanno fornito risultati positivi [il The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS),⁽⁹⁾ il Vasovagal Syncope International Study (VASIS)⁽¹⁰⁾ e il Syncope Diagnosis and Treatment Study (SYDIT)⁽¹¹⁾] e due, in cieco, risultati negativi [il Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II)⁽¹¹⁾ e il Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE)⁽¹¹⁾].

Nel VPS,⁽⁹⁾ 54 pazienti di ambo i sessi sono stati randomizzati a ricevere o a non ricevere un pacemaker DDD con funzione "rate-drop response". Per esser ammesso allo studio, ciascun paziente doveva aver presentato nella sua vita almeno 6 episodi sincopali ed un tilt-up test positivo (con FC <60 bpm in assenza di isoproterenolo e FC <70 bpm e <80 bpm in corso di isoproterenolo a due differenti dosaggi di infusione). Pertanto, in tale studio, solo una modesta percentuale di pazienti nei due bracci di trattamento (19% e 26%, rispettivamente) ha presentato una significativa risposta cardioinibitoria con FC <40 bpm durante tilt-test. Nel follow-up ha presentato episodi sincopali il 22% dei pazienti portatori di pacemaker vs il 70% dei pazienti non trattati (riduzione del rischio relativo 85.4 %, p=0,00022).

Nel VASIS,⁽¹⁰⁾ 42 pazienti di ambo i sessi, con almeno 3 episodi sincopali durante i precedenti 2 anni ed un tilt-test positivo con FC <40 bpm di durata >10 sec o asistolia >3 sec, sono stati randomizzati a ricevere o meno un pacemaker DDI a 80 bpm con isteresi a 45 bpm.

Nel successivo follow-up di 3,7 anni, il 5% dei pazienti con stimolatore cardiaco ha presentato sincopi vs il 61% dei pazienti non trattati ($p=0,0006$).

Nel SYDIT,⁽¹¹⁾ 93 pazienti affetti da episodi sincopali ricorrenti, sono stati randomizzati a ricevere un pacemaker DDD con funzione "rate-drop response" o atenololo alla dose di 100 mg/die. Per essere ammessi allo studio, ciascun paziente doveva aver avuto almeno 3 episodi sincopali negli ultimi 2 anni ed un tilt-test positivo con FC <60 bpm. Nel follow-up successivo, ha presentato sincopi il 4.3% dei pazienti sottoposti ad impianto di stimolatore vs il 25.5% dei pazienti trattati con solo atenololo.

Scopo del VPS II e del SYNPACE Trial è stato quello di verificare, in condizioni di doppia cecità, se l'impianto di un pacemaker bicamerale tipo DDD in modalità "rate-drop response" fosse in grado di ridurre il rischio di episodi sincopali in un gruppo di soggetti affetti da sincopi vasovagali ricorrenti vs l'impianto dello stesso pacemaker in modalità inattiva.

Il VPS II,⁽¹²⁾ studio multicentrico, è stato condotto in condizioni di doppia cecità in 100 soggetti di ambedue i sessi, randomizzati all'impianto di pacemaker in modalità "rate-drop response" (52 pazienti) o con "sensing attivato senza pacing". In ciascun centro, solo una persona dello staff medico addetto allo studio era a conoscenza della modalità di programmazione del pacemaker. Sono stati arruolati pazienti di età >19 anni che avessero presentato nella loro vita almeno 6 episodi sincopali o almeno 3 episodi negli ultimi due anni. Ciascun paziente doveva presentare inoltre un tilt-test positivo per sincope o pre-sincope, associato ad un'importante riduzione della FC e della pressione arteriosa e con un doppio prodotto <6000. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 6 mesi. In sintesi, a 6 mesi dall'inizio del trattamento l'"intention-to-treat analysis" ha mostrato una tendenza alla riduzione cumulativa del rischio di recidiva sincopale nel gruppo dei pazienti stimolati, rispetto al gruppo dei pazienti non stimolati (30 vs 40% rispettivamente). Tale riduzione (28.7%), tuttavia, non ha raggiunto la significatività statistica ($p=NS$).

Lo studio SYNPACE,⁽¹³⁾ randomizzato e multicentrico, è stato condotto in condizioni di doppia cecità, in 29 pazienti di entrambi i sessi con età >18 anni, una storia clinica di almeno 6 episodi sincopali ed un tilt-test positivo per asistolia o per asistolia ed ipotensione.

L'ultimo episodio sincopale lamentato dal paziente non doveva risalire a più di 6 mesi dall'arruolamento. L'end-point primario dello studio è stato la distanza dall'inizio del trattamento al primo episodio sincopale. Successivamente, ciascun paziente è stato sottoposto ad impianto di pacemaker bicamerale e randomizzato a pacemaker con stimolazione attiva (16 pazienti) in modalità "rate-drop response" o inattiva (13 pazienti) e seguito per un periodo di tempo minimo di 4 mesi e per un periodo mediano di tempo di 715 giorni. Dopo l'impianto del pacemaker, 13 (45%) dei 29 pazienti hanno presentato sincopi, 8 (50%) nel gruppo pacemaker attivo e 5 (38%) nel gruppo pacemaker inattivo ($p=NS$). Inoltre, nonostante un trend a favore, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nei due gruppi di trattamento per quanto riguarda il tempo di insorgenza del primo episodio sincopale dopo la randomizzazione di ciascun paziente (97 [38-144] vs 20 [4-302] giorni; $p=0.38$).

Un'analisi complessiva dei dati disponibili, relativa ai 318 pazienti randomizzati nei 5 studi, dimostra una recidiva di eventi sincopali del 21% nei pazienti trattati con pacemaker e del 44% dei soggetti non trattati, con il raggiungimento di una consistente significatività statistica ($p < 0.000$).⁽¹⁾ Tuttavia, tutti gli studi analizzati presentano dei limiti, e successive analisi dovranno essere disponibili prima di poter considerare l'elettrostimolazione un trattamento consolidato in sottogruppi selezionati di pazienti con sincope vasovagale: l'effetto placebo indotto dal trattamento nei pazienti impiantati, la precoce interruzione di alcuni studi, la loro limitata potenza statistica, l'assunzione di atenololo nel gruppo randomizzato a trattamento conservativo nello studio SYDIT, condizioni che tutte insieme potrebbero aver amplificato il beneficio indotto dall'elettrostimolazione. Di particolare rilevanza è inoltre il problema ancora non risolto dell'ottimale pre-selezione dei pazienti, così come il carattere benigno della patologia. Pertanto l'elettrostimolazione cardiaca permanente costituisce una scelta terapeutica da limitarsi ad una piccola ed altamente selezionata quota di pazienti affetta da forme di sincope vasovagale particolarmente invalidanti, con importante risposta cardioinibitoria e ad elevato rischio di traumatismo, previa dimostrazione della sostanziale inefficacia dell'approccio convenzionale.^(1,14)

Sindrome del seno carotideo

La sindrome del seno carotideo è da tempo riconosciuta come una potenziale causa di sincope. Esistono controversie circa la frequenza con la quale l'ipersensibilità del seno carotideo possa essere responsabile di episodi sincopali spontanei (sindrome del seno carotideo). Le recenti linee guida europee suggeriscono di considerare separatamente la *sindrome del seno carotideo "spontanea" ed "indotta"*.⁽¹⁾ La *sindrome del seno carotideo spontanea* è rara, rende conto di circa l'1% di tutte le cause di sincope,⁽¹⁵⁾ e può essere definita come una sincope che, sulla scorta dei dati anamnestici, appare essersi verificata in stretta relazione con un'accidentale manipolazione meccanica del seno carotideo e che può essere spesso riprodotta dal massaggio del seno carotideo. La *sindrome del seno carotideo indotta* è diagnosticata in un paziente con sincope inspiegata che presenti una risposta anormale al massaggio del seno carotideo in assenza di ulteriori elementi diagnostici; essa è riscontrabile nel 26-60% dei pazienti affetti da sincope inspiegata.⁽¹⁾ Inoltre, la sindrome del seno carotideo può essere responsabile di molti casi di sincope o "cadute non altrimenti spiegabili" in soggetti anziani.

Il trattamento deve essere guidato dai risultati del massaggio del seno carotideo, eseguito sia in clino sia in ortostatismo, ed inquadrato nel contesto clinico specifico. Il test è da considerarsi positivo se la sincope è riprodotta durante o immediatamente dopo il massaggio con dimostrazione di una asistolia >3 sec e/o una caduta della pressione arteriosa sistolica ≥ 50 mmHg, in assenza di giustificazioni cliniche alternative una volta completato l'iter diagnostico. Nel caso in cui si documenti un'asistolia, dovrà essere attentamente valutato l'eventuale contributo della componente vasodepressiva che può spesso, in tal caso, rimanere nascosto. Sarà pertanto necessario ripetere il massaggio dopo somministrazione ev di atropina, preferibile alla stimolazione temporanea bicamerale per la sua semplicità, facile riproducibilità e non invasività. L'impianto di un pacemaker, in genere bicamerale, sembra essere utile nella sindrome del seno carotideo ed è considerato il trattamento di scelta quando risulti documentabile una risposta cardioinibitoria al massaggio del seno carotideo. ^(1,15,16-24)

Sincope situazionale

La sincope situazionale si riferisce a quelle forme di sincope neuro-mediata associate a specifici scenari (minzione, defecazione, tosse, risollevarsi dopo lo *squatting*, sforzo).⁽¹⁾ Il meccanismo responsabile dell'ipotensione può variare da caso a caso. Talora il fenomeno appare essere primariamente riflesso (tosse e sincope post-minzionale), in altri casi (sforzo, *squatting*) il meccanismo sembra essere prevalentemente non correlabile ad un meccanismo riflesso. In ogni caso, è ragionevole considerare complessivamente tutte queste condizioni perché simile appare la strategia di trattamento.

Il trattamento di tutte le forme di sincope situazionale si basa infatti sulla possibilità di evitare o di gestire i fattori scatenanti, al fine di prevenire l'evento o di ridurre la frequenza o le conseguenze traumatiche. I pazienti con sincope situazionale spesso presentano una positività al massaggio del seno carotideo e/o al tilt-test. In uno studio la corrispondenza è stata rilevata nel 33% e nel 40% dei casi, rispettivamente.⁽²⁵⁾ Per questo, è stato suggerito di guidare il trattamento sulla scorta della risposta a tali test, in particolare per quanto riguarda la decisione di impiantare un pacemaker.⁽¹⁾ Tuttavia, studi ulteriori sono richiesti per definire la necessità di tale terapia.

Raccomandazioni per l'impianto di un pacemaker in pazienti affetti da sincope neuro-mediata^(1,15)

Classe I

1. Riscontro di sincope e di risposta cardioinibitoria o mista durante il massaggio del seno carotideo, eseguito in assenza di qualunque farmaco in grado di deprimere la funzione sinusale e/o la conduzione atrio-ventricolare, in pazienti affetti da sindrome del seno carotideo.

Classe II

1. Sincope vasovagale cardioinibitoria in pazienti con età >40 anni, recidivante (>5 episodi per anno) o condizionante grave traumatismo o accidente.

Bibliografia

- 1) Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al.: for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004. *Europace* 2004; 6: 467-537.
- 2) Brignole M: Neurally-mediated syncope. *Ital Heart J* 2005; 6: 249-255.
- 3) Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, et al.: Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degree tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 13-9.
- 4) Sra J, Jazayeri MR, Avitall B, et al.: Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J med* 1993; 328: 1085-90.
- 5) Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al.: Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994; 71: 274-81.
- 6) El-Bedawi KM, Wahbha MMMAE, Hainsworth R. Cardiac pacing does not improve orthostatic tolerance in patients with vasovagal syncope. *Clin Autonom Res* 1995; 88: 463-70.
- 7) Benditt DG, Pedresen M, Lurie KG, et al.: Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995; 122: 204-9.
- 8) Benditt DG, Sutton R, Gammage M, et al.: Rate-Drop Response Investigators Group. Rate-drop response cardiac pacing for vasovagal syncope. *J Intervent Cardiac Electrophys* 1999; 3: 27-33.
- 9) Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al.: Vasovagal pacemaker study investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 16-20.
- 10) Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al.: Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000; 102: 294-9.
- 11) Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al.: Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001; 104: 52-7.
- 12) Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.: for the VPS II investigators. Pacemaker therapy for the prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003; 289: 2224-9.
- 13) Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004; 25: 1741-8.
- 14) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia 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.
- 15) Thomas JE: Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 127-39.
- 16) Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al.: Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 196-203.
- 17) Brignole M, Menozzi M, Lolli G, et al.: Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1039-43.
- 18) Menozzi C, Brignole M, Lolli G, et al.: Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1152-5.
- 19) Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, et al.: Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrio ventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982; 47: 411-8.
- 20) Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, et al.: Symptomatic “isolated” carotid sinus hypersensitivity: Natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 158-62.
- 21) Madigan NP, Flaker GC, Cutis JJ, et al.: Carotid sinus hypersensitivity: Beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1034-40.
- 22) Brignole M, Sartore B, Barra M, et al.: Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome ? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1902-10.
- 23) Brignole M, Sartore B, Barra M, et al.: Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 582-90.
- 24) Deschamps D, Richard A, Citron B, et al.: Hypersensibilite sino-carotidienne. Evolution a moyen et a long terme des patients traites par stimulation ventriculaire. *Arch Mal Cœur* 1990; 83: 63-7.
- 25) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al.: Carotid sinus massage, eyeball compression and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991; 122: 1644-51

Indicazioni all'impianto di pacemaker nell'infanzia e nell'adolescenza

Introduzione

Negli ultimi decenni si sono registrati notevoli progressi nel campo della tecnologia dei pacemaker (PM) in generale, ma anche in quello dell'impianto in età pediatrica con nuovi design degli elettrodi e generatori di dimensioni ridotte. Infatti, ai nostri giorni, l'impianto dei PM nei bambini, pur presentando diverse difficoltà tecniche dovute alle anomalie anatomiche, alle difficoltà di accesso e alle dimensioni dei pazienti, viene realizzato in maniera agevole e con un tasso di complicanze minimo.

Le indicazioni all'impianto dei PM nei neonati, bambini e giovani adulti comprendono:

- 1) il blocco atrio-ventricolare sia congenito, sia acquisito post-chirurgicamente nei pazienti con cardiopatie congenite o acquisito nell'ambito di miocarditi, processi infiammatori, malattie del muscolo;
- 2) la disfunzione del nodo del seno sia spontanea sia acquisita dopo interventi di cardiocirurgia, che si presenta come bradicardia sintomatica o sindrome bradicardia-tachicardia che necessita di terapia antiaritmica;
- 3) necessità di terapia antiaritmica in pazienti con sindrome del QT lungo o con tachiaritmie.

La sintomatologia clinica dei pazienti deve guidare l'impianto dei PM nell'infanzia e nell'adolescenza: la presenza di crisi convulsive anossiche, di sincopi o di scompenso cardiaco in presenza di disturbi della conduzione congeniti od acquisiti, sono indicazioni obbligate all'impianto. Inoltre, nell'infanzia la presenza di una bradicardia e la necessità di un PM devono essere sempre valutati in correlazione alla frequenza attesa per l'età, non sottovalutando l'asintomaticità dei bambini che possono essersi adattati ad uno stile di vita sedentario per l'età rispetto ai coetanei sani.

Il blocco atrio-ventricolare congenito è un'evenienza rara, potenzialmente letale con un'incidenza stimata di circa 1:15000-20000 nati vivi.⁽¹⁾ In cuori strutturalmente sani possiamo riconoscere due tipi di blocco congenito: il primo, più frequente, è associato alla presenza di anticorpi materni anti SS-A/Ro ed anti SS-B/La nell'ambito di malattie infiammatorie connettivali (Lupus Eritematoso, S. di Sjögren) ma anche in madri asintomatiche, e la diagnosi prenatale viene attualmente ottenuta già tra la 16^a e la 18^a settimana di gestazione gra-

zie all'ecocardiografia fetale.⁽²⁻⁴⁾ Il secondo tipo di blocco AV totale congenito viene diagnosticato successivamente e non risulta associato ad autoanticorpi.^(3,5)

La fisiopatologia su base immunitaria del blocco congenito può spiegare lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa dopo l'impianto di PM, dato che fino al 15% dei pazienti presenta una miocardite/endocardite nell'infanzia;^(6,7) alcune esperienze⁽⁸⁾ suggeriscono però che la stimolazione apicale destra ed il successivo rimodellamento avverso possano avere un ruolo nello sviluppo della disfunzione ventricolare e che la disfunzione ventricolare possa beneficiarsi della resincronizzazione cardiaca^(9,10) o migliorare tramite un diverso posizionamento dell'elettrodo ventricolare⁽¹¹⁾ o con una programmazione del PM che permetta la conduzione fisiologica qualora possibile.⁽¹²⁾

I bambini con blocco congenito presentano un'elevata mortalità soprattutto nei primi mesi/anni di vita,^(1,13) il sottogruppo con blocco congenito non associato ad autoanticorpi materni sembra presentare nel periodo post-neonatale una mortalità inferiore.⁽¹⁴⁾

Nei pazienti con blocco atrioventricolare congenito in presenza o assenza di cardiopatia organica, devono essere tenute in considerazione le seguenti condizioni per l'indicazione all'impianto del PM: neonati con frequenza cardiaca <50bpm o in presenza di scompenso cardiaco, sincope, dilatazione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica, ritmo di scappamento instabile, tachicardia sinusale inappropriata, prolungamento dell'intervallo QT, presenza di aritmie ventricolari, ridotto grado di tolleranza allo sforzo.^(6,13,15,16)

L'impianto di PM ha migliorato la morbilità e la mortalità dei pazienti con blocco atrio-ventricolare congenito,⁽⁶⁾ in presenza o assenza di cardiopatia organica,⁽¹³⁾ quando paragonate ai dati della storia naturale.^(1,14)

Si deve ricordare che in questo gruppo di pazienti l'impianto del PM è raccomandabile anche in quelli asintomatici al fine di prevenire le sindromi di Adams-Stokes e per la prevenzione della morte improvvisa.^(17,18)

Nei bambini con cardiopatie congenite sottoposte a correzione chirurgica si è assistito negli ultimi anni a modifiche sia nell'incidenza di impianti di PM sia del disturbo del ritmo cardiaco sottostante. L'impianto di PM nel blocco AV di III o di II avanzato post-chirurgico, si dovrebbe effettuare quando il blocco persiste almeno 7-14 giorni dopo l'intervento o se anatomica-

mente non vi è possibilità di recupero (oltre il 95% dei BAV regredisce entro il 9° giorno post-operatorio).^(19,29) Vi sono dati⁽¹⁹⁾ che supportano l'elevata frequenza di un recupero tardivo; infatti, oltre il 30% dei pazienti sottoposti ad impianto per BAV post-operatorio recuperano la conduzione AV ad un follow-up medio di circa 5.5 anni; purtroppo, non vi sono ancora chiari criteri per la necessità di mantenere un pacing permanente nei pazienti che recuperano la conduzione. In seguito all'evoluzione delle tecniche cardiocirurgiche, per la comparsa di SSS nel post-operatorio, si è reso necessario l'impianto di PM con necessità di pacing atriale per disfunzione isolata del nodo del seno.^(21,22) La presenza di una bradicardia sinusale dopo interventi di correzione cardiocirurgica deve essere sempre correlata alla sintomatologia e all'età del paziente e alla presenza di una disfunzione ventricolare e/o di un'emodinamica non fisiologica e può risultare nella necessità di un pacing permanente per bradicardia relativa.

Dopo interventi di cardiocirurgia correttiva si osservano frequentemente anche sindromi bradicardia-tachicardia dove una bradicardia sinusale si alterna ad aritmie sopraventricolari come flutter atriale o tachicardie atriali da rientro;^(23,24) in questo gruppo di pazienti si è osservato un incremento della mortalità e della morbilità associato alla presenza di aritmie sopraventricolari. I dati a nostra disposizione sull'efficacia del pacing atriale e degli algoritmi antitachicardici sono controversi.^(25,26) L'impianto del PM risulta indicato quale terapia aggiuntiva per permettere la somministrazione di terapie antiaritmiche e per ridurre il rischio di aritmie ventricolari in corso di bradicardia spiccata. In casi selezionati si dovrebbe considerare il ricorso alle procedure di ablazione transcateretere delle tachiaritmie.

Non vi sono sufficienti dati per stabilire la necessità di un PM se persiste un blocco bi-fascicolare con transitorio blocco AV avanzato nel post-operatorio.

Il blocco atrio-ventricolare acquisito non chirurgico si riscontra raramente e risulta associato alle seguenti condizioni: miocarditi, endocarditi, tumori cardiaci o distrofie muscolari. In queste situazioni cliniche i disordini del ritmo e della conduzione possono evolvere rapidamente anche prima di uno scompenso cardiaco conclamato e spesso manifestarsi con sincope. Il trattamento di emergenza è costituito dalla somministrazione di farmaci cronotropi positivi e dal pacing temporaneo; la

successiva indicazione all'impianto si basa sull'eventuale recupero della conduzione atrio-ventricolare. Nel caso della miocardite acuta si osserva, nella maggior parte dei casi, il recupero della conduzione atrio-ventricolare entro alcune settimane dall'esordio.⁽²⁷⁾ Il blocco atrio-ventricolare acquisito nell'ambito delle distrofie muscolari, presenta frequentemente una storia naturale progressiva ma non vi sono sufficienti dati per predire la necessità di un impianto PM.^(28,29)

Il riscontro di una bradicardia sinusale spontanea in bambini senza evidenza di cardiopatia organica deve sempre essere correlato alla presenza di sintomi quali sincope e lipotimie; se si escludono altre cause quali crisi epilettiche, meccanismi neurocardiogenici ed apnee, si pone indicazione all'impianto di PM.

Infine, anche nell'infanzia e nell'adolescenza l'impianto di PM può essere una terapia addizionale per i pazienti con sindrome congenita del QT lungo in terapia β -bloccante; infatti, in questi pazienti il pacing anti-bradicardico previene le tachiaritmie ventricolari bradicardia dipendenti.⁽³⁰⁾

L'impianto di un PM potrebbe essere indicato in alcuni sottogruppi particolari quali i neonati con la sindrome del QT lungo tipo 2 in presenza di disturbi della conduzione, in pazienti con sindrome del QT lungo tipo 3 e in presenza di più mutazioni contemporaneamente.⁽³¹⁾

Nei bambini che presentano l'indicazione all'impianto di PM il passo successivo è la scelta della tecnica d'impianto, epicardica *versus* transvenosa, e del tipo di dispositivo.

Negli ultimi anni, nuove generazioni di PM sono a disposizione per l'impianto nei bambini e negli adolescenti: da una parte i nuovi generatori hanno dimensioni contenute, dall'altra anche gli elettrodi si sono evoluti e quelli a rilascio di steroidi hanno notevolmente ridimensionato il problema del blocco in uscita, in particolare per l'approccio epicardico.⁽³²⁾

La pratica generale sembra orientata verso l'impianto di PM epicardici nei neonati e nei bambini con peso <10 kg ed in tutti i casi in cui vi siano difficoltà di accesso vascolare secondario ad anomalie congenite o progressi interventi;^(16,33-35) comunque, anche se in questo gruppo di bambini vi sia il rischio di occlusione venosa⁽¹⁷⁾ alcune esperienze riportano come praticabile anche l'approccio transvenoso grazie alle nuove tecnolo-

gie.^(36,37) Nei bambini oltre i 4-5 anni di età e con peso >10-20 kg l'approccio transvenoso tramite vena giugulare interna o vena succlavia sembra sicuro e sta diventando ormai la metodica di scelta a meno che non vi sia necessità di un intervento cardiocirurgico.⁽³⁷⁾ Nei bambini, il generatore viene usualmente posizionato in una tasca nella parete addominale se l'approccio è stato chirurgico o in una tasca sotto il muscolo pettorale con l'approccio transvenoso.⁽³³⁾ L'impianto degli elettrodi nei bambini deve tener conto della crescita fisiologica e quindi il posizionamento degli elettrodi deve sempre prevedere una ridondanza in lunghezza che permetta un adattamento nel corso degli anni. Complicanze tardive dell'impianto di PM nei bambini sono rappresentate dalla trombosi venosa, soprattutto quando l'impianto transvenoso era stato eseguito su vene di diametro insufficiente, e difficoltà nell'estrazione dei cateteri.^(17,36)

Negli adolescenti le tecniche d'impianto non differiscono sostanzialmente da quelle degli adulti in quanto la corporatura si avvicina a quella adulta.

L'evoluzione tecnologica degli ultimi decenni ha risolto i problemi tecnici dell'impianto dei PM nei bambini, come la stabilità e l'integrità degli elettrodi, le soglie di stimolazione e le dimensioni dei generatori; attualmente l'interesse principale è rivolto a trovare il sito di stimolazione e la programmazione del PM più fisiologici in modo da contrastare l'emodinamica avversa ed il rimodellamento istologico avverso.

Nei bambini senza cardiopatia organica la frequenza cardiaca è la principale determinante della portata cardiaca da sforzo e quindi un PM programmato in VVI-R può essere un'alternativa al pacing transvenoso bicamerale.⁽³⁸⁾ In bambini con disfunzione isolata del nodo del seno potrebbe essere sufficiente un pacing atriale. Quando risulta possibile l'impianto di un PM bicamerale la programmazione in VDD o DDD permette di mantenere una fisiologica sincronia atrio-ventricolare; alcune esperienze riportano problemi di sensing atriale con la programmazione in VDD⁽³⁹⁾ e si suggerisce di preferire la programmazione in DDD.⁽⁴⁰⁾

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker in bambini, adolescenti e pazienti con cardiopatie congenite

Classe I

1. Blocco AV di II grado avanzato o III grado in presenza di bradicardia sintomatica, disfunzione ventricolare sinistra o di stato di bassa portata (livello di evidenza C).
2. Disfunzione del nodo del seno sintomatica in presenza di bradicardia inappropriata per l'età (livello di evidenza B).
3. Blocco AV di II grado avanzato o III grado post-operatorio che non si prevede poter regredire o che persiste almeno 7-9 giorni dall'intervento chirurgico (livello di evidenza B, C).
4. Blocco AV completo congenito associato a ritmo di scappamento a QRS largo, extrasistolia ventricolare complessa o disfunzione ventricolare (livello di evidenza B).
5. Blocco AV completo congenito in neonati e lattanti con frequenza ventricolare inferiore a 55 bpm o se in presenza di cardiopatia congenita con frequenza ventricolare inferiore a 70 bpm (livello di evidenza B, C).
6. Tachicardie ventricolari sostenute bradicardia dipendenti in presenza o meno di QT lungo (livello di evidenza B).

Classe II

1. Sindrome bradicardia-tachicardia che necessita terapia antiaritmica a lungo termine (non in presenza di trattamento con digitale) (livello di evidenza C).
2. Blocco AV completo congenito dopo il primo anno di vita in presenza di una frequenza cardiaca inferiore a 50 bpm, pause improvvise (due o tre volte il ciclo di base) o in presenza di sintomi suggestivi per incompetenza cronotropica (livello di evidenza B).
3. Sindrome del QT lungo in presenza di blocco AV 2:1 o blocco AV di III grado (livello di evidenza B).
4. Bradicardia sinusale asintomatica in bambini e adolescenti con cardiopatie congenite complesse e frequenza cardiaca a riposo inferiore a 40 bpm o in presenza di pause maggiori di 3 secondi (livello di evidenza C).

5. Pazienti con cardiopatia congenita ed insufficienza di circolo secondaria a bradicardia sinusale o a perdita della sincronia AV (livello di evidenza C).
6. Blocco AV di III grado post-operatorio che si risolve permanendo in ritmo sinusale con un blocco bifascicolare residuo (livello di evidenza C).
7. Blocco AV completo congenito in neonati, bambini, adolescenti e giovani adulti in presenza di una frequenza cardiaca accettabile, complessi a QRS stretto e funzione ventricolare sinistra normale (livello di evidenza B).
8. Malattie neuromuscolari in presenza di blocco AV di qualsiasi grado, con e senza sintomi, essendo imprevedibile la progressione del disturbo di conduzione AV.

Note

Si segnalano alcune condizioni in cui non vi è evidenza di beneficio derivante dall'impianto di pacemaker:

- blocco AV post-operatorio transitorio che regredisce completamente (livello di evidenza B).
- blocco postoperatorio bifascicolare asintomatico in presenza o meno di blocco AV di I grado (livello di evidenza C).
- blocco AV di II grado, tipo I in pazienti asintomatici (livello di evidenza C).
- bradicardia sinusale asintomatica in adolescenti con pause inferiori a 3 secondi e frequenza cardiaca minima superiore a 40 bpm (livello di evidenza C).

Bibliografia

- 1) Michealsson M, Engle M: Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4(3): 85-101.
- 2) Buyon JP, Hiebert R, Copel G, Craft J, Friedman D, Katholi M et al.: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658-66.
- 3) Eronen M, Heikkila P, Teramo K: Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamics features, antenatal treatment, and outcome in 6 cases. *Pediatr Cardiol* 2001; 22(5): 385-392.
- 4) Buyon JP, Clancy RM: Autoantibody-associated congenital heart block: TGF β and the road to scar. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 1-7.
- 5) Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak

- TJ, Hess J: Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7): 1677-81.
- 6) Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK: Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1): 130-137.
 - 7) Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N et al.: Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1): 238-242.
 - 8) Karpawich PP: Chronic right ventricular pacing and cardiac performance: the pediatric perspective. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(6 Pt2): 844-49.
 - 9) Tantengco TVM, Thomas LR, Karpawich PP: Left ventricular dysfunction after long term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093-2100
 - 10) Janousek J, Vojtovic P, Chaloupecky V, Hucin B, Tlaskal T, Kostelka M, Reich O: Hemodynamically optimized temporary cardiac pacing after surgery for congenital heart defects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(8): 1250-59.
 - 11) Karpawich PP, Rabah R, Haas JE: Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1372-1377.
 - 12) Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, Gebauer AR: Dilated cardiomyopathy associated with dual chamber pacing in infancy: improvement to either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(4): 470-474.
 - 13) Balmer C, Fasnacht M, Rahn M, Molinari L, Bauersfeld U: Long-term follow-up of children with congenital complete atrioventricular heart block and the impact of pace-maker therapy. *Europace* 2002; 4: 345-349.
 - 14) Eronen M: Long-term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 133-137.
 - 15) Dewey RC, Capeless MA, Levy AM: Use of ambulatory electrographic monitoring to identify high risk patients with congenital complete heart block. *N Eng J Med* 1987; 316(14): 835-839.
 - 16) Gillette PC, Zeigler VL, Winslow AT, Kratz JM: Cardiac pacing in neonates, infants and preschool children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 2046-2049.
 - 17) Friedman RA, Fenrich AL, Kertesz NJ: Congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24(11): 1681-1688.
 - 18) Michaelsson M, Jonzon A, Reisenfelt T: Isolated complete atrioventricular block in adult life: a prospective study. *Circulation* 1995; 92: 442-449.
 - 19) Bruckheimer E, Berul CE, Kopf GS, Hill LS, Warner KE, Kleinman CS, Rosenfeld LE, Nehgme RA: Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6(2): 191-195.
 - 20) Batra AS, Wells WJ, Hinoki KW, Stanton RA, Silka MJ: Late recovery of atrioventricular conduction after pacemaker implantation for complete heart block associated with surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6): 1291-93.
 - 21) Shah MJ, Neghme R, Carboni M, Murphy JD: Endocardial atrial pacing lead implantation and midterm follow-up in young patients with sinus node dysfunction after the Fontan procedure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(7):949-54.
 - 22) Rao V, Williams WG, Hamilton RH, Williams MG, Goldman BS, Gow RM: Trends in pediatric cardiac pacing. *Can J Cardiol* 1995; 11(11): 993-999.
 - 23) Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L et al.: Arrhythmia and mortality after the mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 194-201.
 - 24) Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McAnulty JH: Bradycardia-mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *Am J Cardiol* 1990; 65: 488-93.
 - 25) Gillette P, Zeigler VL, Case CL, Harold M, Buckles DS: Atrial antitachycardia pacing in children and young adults. *Am Heart J* 1991; 122(3 p 1): 844-849.
 - 26) Rhodes LA, Walsh EP, Gamble WJ, Triedman JK, Saul P: Benefits and potential risk of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 80(5Pt1): 1005-1016.
 - 27) Batra AS, Epstein D, Silka MJ: The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatric Cardiol* 2003; 24(5): 495-97.
 - 28) Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D: Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated with pacing. A multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1645-52.
 - 29) Fang W, Huang CC, Chu HS, Chen CJ, Lu CS, Wang CC: Childhood-onset autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac conduction block. *Muscle Nerve* 1007; 20: 286-92.
 - 30) Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati E, Schwartz PJ, Robinson JL: Efficacy of permanent pacing in the management of high risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84(4): 1524-29.
 - 31) Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Guicheney, P, Hainque. B, Lucet V, Bonnet D: Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT-syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25(16): 1405-1411.
 - 32) Fortescue BI, Berul EC, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Alexander ME: Patient, procedural, and hardware factors associated with pace-maker lead failures in pediatrics and congenital heart diseases. *Heart Rhythm* 2004; 1(2): 150-59.
 - 33) Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, Daebritz SH, Dörge H, Mühler EG, Messmer BJ: Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 2000; 17: 455-461.
 - 34) Villain E, Martelli H, Bonnet D, Iserin L, Butera G, Kachaner J: Characteristics and results of epicardial pacing in neonates and infants. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 2052-2056.
 - 35) Thomson JDR, Blackburn ME, Van Doorn C, Nicholls A, Watterson KG: Pacing activity, patient and leads survival over twenty years of permanent epicardial pacing in children. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1366-70.

- 36) Kammeraad JA, Rosenthal E, Bostock J, Rogers J, Sreeram N: Endocardial pacemaker implantation in infants weighting ≤ 10 kilograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(11): 1466-74.
- 37) Molina JE, Dunnigan AC, Crosson JE : Implantation of transvenous pacemakers in infants and small children. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 689-94.
- 38) Horenstein MS, Karpawich PP: Pacemaker syndrome in the young: do children need dual chamber as the initial pacing mode? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 600-605.
- 39) Rosenthal E, Bostock J: VDD pacing in children with congenital complete heart block: advantages of the single pass lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(8 Pt2): 2102-2106.
- 40) Valsalgiacomo E, Molinari L, Rahn-Schönbeck MR, Bauersfeld U: DDD pacing mode survival in children with a dual chamber pacing. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1931-1034.

Indicazioni all'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT)

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta non di rado l'evoluzione clinica di diverse comuni patologie quali la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, le cardiopatie valvolari, le miocardiopatie ecc., con un'incidenza di 2 milioni di casi/anno nel mondo, 470.000 in Europa e 66.000 in Italia ed una prevalenza variabile dallo 0.4% al 2% (22.5 milioni di persone nel mondo, 6.5 in Europa e 747.000 in Italia).⁽¹⁾

Lo SC è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età.⁽²⁾ Circa il 30% dei pazienti con SC presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe NYHA III-IV) e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV.

Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulatori di tipo neurormonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come ACE-inibitori, β -bloccanti e spironolattone, la maggior parte dei pazienti scompensati però rimane fortemente sintomatica, con una prognosi infausta, gravata da un'alta mortalità dovuta a morte improvvisa o a progressiva disfunzione ventricolare sinistra refrattaria.

Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno condotto, col passare del tempo, all'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

Intorno alla metà degli anni Novanta, infatti, molti studiosi hanno iniziato ad esplorare la possibilità di come una stimolazione elettrica simultanea del ventricolo destro e sinistro potesse migliorare la funzione contrattile cardiaca e la sintomatologia in pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione di parete/i, dovuto a ritardo di conduzione.

Da lì a poco un nuovo approccio terapeutico, conosciuto con il nome di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), si è evoluto, è stato sottoposto a verifica in vari trial clinici, ed è stato legittimato entrando a far

parte dell'attuale armamentario terapeutico per il trattamento dello scompenso cardiaco.

La CRT è stato il primo trattamento non farmacologico ad essere testato su larga scala in vari trial clinici con gruppo controllo-placebo: il primo nel quale un definito sottogruppo di pazienti con SC (ad es. QRS >120ms) è stato selezionato dall'insieme generale e il primo, fattore in parte discutibile, ad essere stato sviluppato e testato ampiamente negli uomini ancor prima che fossero disponibili i dati sui modelli animali.⁽³⁻⁵⁾

Attualmente, la CRT si è imposta come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con SC refrattario a terapia farmacologia ottimale e dissincronia elettromeccanica.

La dissincronia ventricolare

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con SC. Oltre il 50% dei soggetti con tale patologia presenta blocco atrioventricolare (AV) di I grado o blocco di branca sinistro (BBS) e questo, da solo, è riscontrabile in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale III-IV.⁽⁶⁾

Pur essendo noto da tempo l'effetto negativo di tali alterazioni sulla meccanica cardiaca,⁽⁷⁾ solo nel 1989 Grines et al.⁽⁴⁾ hanno evidenziato come il BBS, oltre ad importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici e riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli (*interventricolare*), e del ventricolo sinistro (*intraventricolare*).

La perdita poi del sincronismo AV, in relazione alla presenza di un ritardo di conduzione AV e/o intraventricolare, presenta effetti emodinamici negativi.

In primo luogo viene perso il contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica.

L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro poi determina un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica.⁽⁸⁾

Le conseguenze della dissincronia elettromeccanica perciò sono varie ed includono: incompleto riempimento ventricolare, ridotta dP/dt del ventricolo sinistro (indi-

ce di efficienza contrattile), incremento dell'insufficienza mitralica e movimento paradossale del SIV.^(4,9-10) La dissincronia ventricolare è inoltre associata ad aumentata mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco.⁽¹¹⁻¹³⁾ In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disturbi del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione di vario tipo e grado, che possono essere responsabili del progressivo ed inesorabile aggravamento del quadro clinico. La dissincronia è la conseguenza di un danno miocardico progressivo, globale o focale, ed è il risultato di una fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando sia una propagazione eterogenea dell'attività elettrica sia conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile del cuore. La dissincronia elettromeccanica, così definita, è responsabile di processi di rimodellamento strutturale del cuore, che a loro volta favoriscono un progressivo deterioramento della funzione contrattile.

Razionale della CRT

L'obiettivo della CRT è quello di determinare un *reverse remodeling*, attraverso il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare.

I potenziali meccanismi chiamati in causa per spiegare gli effetti favorevoli della CRT sulla funzione cardiaca includono:

1. il ripristino di una sincronia elettromeccanica del setto interventricolare;
2. la riduzione dell'insufficienza mitralica telediastolica;
3. l'ottimizzazione della funzione diastolica, attraverso un incremento del tempo di riempimento diastolico, con conseguente riduzione della discrepanza tra contrattilità cardiaca e dispendio energetico.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

Benefici della CRT

Diversi studi hanno dimostrato come la CRT possa determinare cambiamenti sia strutturali sia molecolari nel cuore scompensato,⁽¹⁶⁾ incrementare la funzione cardiaca (aumentando l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro, diminuendo il consumo miocardico di ossigeno,^(6,17) riducendo l'insufficienza mitralica funziona-

le,⁽¹⁹⁻²⁰⁾ migliorare la qualità della vita dei pazienti riducendone, inoltre, mortalità ed ospedalizzazioni.

In diversi trial randomizzati e controllati sono stati valutati gli effetti della CRT +/- ICD in pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo e dissincronia ventricolare, già in terapia medica ottimale. La CRT, in aggiunta alla terapia medica ottimale, si è dimostrata in grado di migliorare in maniera statisticamente significativa, la qualità della vita, la classe funzionale (NYHA), la tolleranza allo sforzo (valutata in picco di ossigeno), la distanza percorsa nel 6MWT e il valore di EF%.⁽²¹⁻²⁴⁾ In una meta-analisi di diversi trial sulla CRT, le ospedalizzazioni per SC sono risultate ridotte del 32% e la mortalità per tutte le cause del 25%. L'effetto sulla mortalità, in questa meta-analisi, diviene evidente dopo i primi tre mesi dall'impianto del device.⁽²⁴⁾ Nello studio COMPANION, i pazienti sono stati randomizzati a: terapia medica ottimale (TMO), TMO + CRT, TMO + CRT+ICD. In confronto alla TMO, entrambe i device determinano una riduzione dell'end-point combinato, morte per qualsiasi causa+ospedalizzazioni, del 20% circa, mentre nei pazienti trattati con OMT+CRT+ICD vi è stata una riduzione del 36% della mortalità per tutte le cause.⁽²⁵⁾ Nello studio CARE-HF, in cui sono stati confrontati OMT e OMT+CRT, quest'ultima combinazione ha ridotto del 37% il rischio combinato di morte e ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari.⁽²⁶⁾ In questo trial, randomizzato e controllato, vi è stata una riduzione del 36% per tutte le cause di morte e del 52% di ospedalizzazioni nei pazienti trattati con CRT.

Dallo stesso studio risulta che per ogni nove device impiantati si prevenivano una morte e tre ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori.

Quindi, vi sono forti evidenze che la CRT migliori sintomi, capacità di esercizio, qualità della vita, EF% e la sopravvivenza e diminuisca le ospedalizzazioni in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici (NYHA III-IV) in terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (evidenziata da un QRS di durata >120 ms).

Recentemente, a seguito di quelle proposte nel 2002 da ACC/AHA/NASPE,⁽²⁷⁾ sono state riportate le linee guida sulle indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca, della ESC⁽²⁸⁾ e della ACC/AHA.⁽²⁹⁾

Indicazioni non convenzionali alla CRT

Pazienti in Classe NYHA II

Considerando che l'obiettivo della CRT è quello di indurre un *reverse remodeling* nel cuore scompensato, si potrebbe ipotizzare un suo potenziale ruolo benefico nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. A supporto di questa ipotesi, un recente lavoro dimostra come il *reverse remodeling* indotto dalla CRT, identificato da una riduzione del 10% del diametro telesistolico ventricolare sinistro, sia associato ad una riduzione della mortalità e della morbilità a lungo termine.⁽³²⁾ Ci sono evidenze crescenti che suggeriscono che la CRT possa prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti lievemente sintomatici. Recentemente, due trial randomizzati multicentrici^(21,33) hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici in classe NYHA II, in terapia medica ottimale, con ridotta EF%, QRS slargato e con indicazione ad impianto di ICD. In questi studi la CRT ha determinato un miglioramento clinico-funzionale e dei parametri ecocardiografici.

Inoltre, una casistica retrospettiva di 144 pazienti con SC in classe NYHA II-IV dimostra come nei 20 pazienti in classe NYHA II vi sia un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei 124 pazienti in classe NYHA III-IV.⁽³⁴⁾

Pazienti con fibrillazione atriale permanente

Circa 1/3 dei pazienti con scompenso cardiaco è affetto da fibrillazione atriale. Nei trial sulla CRT, tuttavia, salvo poche eccezioni, sono inclusi quasi esclusivamente pazienti in ritmo sinusale. La fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare media può impedire una corretta stimolazione biventricolare. La CRT può, pertanto, essere efficace in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente nei casi in cui si riesca ad ottenere una stimolazione biventricolare continua. Alcuni studi, di cui uno randomizzato⁽³⁵⁾ ed uno osservazionale,⁽³⁶⁾ hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con dissincronia ventricolare e fibrillazione atriale. Sebbene entrambi dimostrino i benefici della CRT in questi pazienti, il numero totale dei pazienti esaminati (meno di 100) preclude attual-

mente la possibilità ad un'indicazione alla CRT in paziente con fibrillazione atriale permanente. Tuttavia un recente studio randomizzato (PAVE) dimostra come nei pazienti con fibrillazione atriale permanente ed ablazione del nodo atrio-ventricolare la CRT sia superiore rispetto al pacing convenzionale effettuato nella regione apicale del ventricolo dx. In particolare, la CRT migliora a 6 mesi la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita, e risulta ancora più efficace nei pazienti con EF <35%.⁽³⁷⁾

Pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare destra

Lo studio DAVID⁽³⁸⁾ riporta gli effetti negativi della stimolazione apicale destra in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Inoltre, una sotto-analisi del Mode Selection Trial⁽³⁹⁾ mostra come una stimolazione ventricolare destra apicale possa determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni e dell'incidenza di fibrillazione atriale, in pazienti con disfunzione del nodo del seno e normali EF% e durata del QRS. Questi studi suggeriscono come una stimolazione ventricolare destra apicale isolata (non associata a stimolazione ventricolare sinistra) possa avere effetti negativi, predisponendo allo sviluppo o alla progressione dello scompenso cardiaco. In maniera analoga, il pacing ventricolare destro associato ad un QRS slargato è stato associato a dissincronia ventricolare, sebbene nessuno studio abbia valutato l'utilizzo della CRT in questi pazienti.

Pazienti in terapia medica non ottimale

Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo tollerano i dosaggi raccomandati di ACE-inibitori e β -bloccanti. Spesso, per motivi di ipotensione o bradicardia non è possibile una titolazione del dosaggio di tali farmaci.

La CRT potrebbe essere utile in questi pazienti per permettere il raggiungimento di quei dosaggi dei farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità. In questi casi i benefici della CRT, in termini di miglioramento della qualità e quantità della vita, potrebbero sommarsi ai benefici di farmaci altrimenti somministrabili a dosaggi probabilmente inefficaci.

Raccomandazioni per l'impianto di un dispositivo per la CRT

Classe I

1. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.

Classe II

1. Pazienti in fibrillazione atriale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.
2. Pazienti con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$), durata QRS ≤ 120 ms, dissincronia ventricolare (accertata con metodica ECO), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.
3. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS > 120 ms), sintomatici (NYHA II), con indicazione alla stimolazione ventricolare e/o ad ICD profilattico.
4. Pazienti con stimolazione ventricolare destra, ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$), importante desincronizzazione ventricolare, sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale (upgrade).

Indicazioni alla CRT in aggiunta all'ICD

L'utilizzo dell'ICD, in aggiunta alla CRT (dispositivo CRT/D), deve basarsi sulle raccomandazioni alla terapia con ICD in termini di prevenzione primaria^(28,30-31) o secondaria della morte improvvisa (vedi capitoli successivi).

Bibliografia

- 1) Brown A, Cleland JGF: Influence of concomitant disease on pattern of hospitalisation in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 1063-1069.
- 2) The SEOSI Investigators: Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. *Eur Heart J* 1997; 703-12.
- 3) Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara D: La terapia di resin-

- cronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl.* 2004 Jun;5(6):445-56.
- 4) Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
 - 5) Kass DA: Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 16, pp. S35-S41, Suppl. 1, September 2005
 - 6) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.: for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
 - 7) Wiggers CJ: The muscular reaction of the mammalian ventricle to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-78.
 - 8) Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 595-602.
 - 9) Xiao HB, Lee CH, Gibson DG: Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
 - 10) Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM: Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med* 1974;56:251-5.
 - 11) Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
 - 12) Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al.: Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
 - 13) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.
 - 14) Rosanio S, Schwarz ER, Ahmad M, et al.: Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:710-717.
 - 15) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al.: Effect of pacing chamber and atrio-ventricular delay on acute systolic function of pace patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
 - 16) Kass DA, Chen CH, Curry C, et al.: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;22:1567-1573.
 - 17) Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, et al.: Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28-31.
 - 18) Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al.: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
 - 19) Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al.: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
 - 20) Toussaint JF, Lavergne T, Ollitraut J, et al.: Biventricular pacing in severe heart failure patients reverses electromechanical dyssynchronization from apex to base. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1731-4.
 - 21) Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al.: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
 - 22) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
 - 23) Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
 - 24) McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, et al.: Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Summ.)* 2004 Nov;(106):1-8
 - 25) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 - 26) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
 - 27) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia 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). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1703-19.
 - 28) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jun;26(11):1115-40. E pub 2005 May 18.
 - 29) Hunt SA et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116-43
 - 30) Kadish A, MD, Mehra M, MD: Heart Failure Devices Implantable Cardioverter Defibrillators and Biventricular Pacing Therapy . *Circulation* 2005;111:3327-3335
 - 31) AHA Science Advisory: Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
 - 32) Yu CM, Bleeker GB, Wing-Hong Fung J, et al.: Left ventricular reverse remodelling but not clinical improvement predicts long term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112:1580-1586.
 - 33) Abraham WT, Young GB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR: Multicentric InSync ICD II Study Group. Effect of cardiac resynchronization on disease progression in

- patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110:2864-2868 (oct 2004).
- 34) Resynchronization therapy helps in NYHA class II and RV paced patients. A retrospective study. ACC Scientific Sessions 2004. www.theheart.org
- 35) 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; 23:1780-7.
- 36) Leon AR, Greenberg JM, 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;39:1258-63.
- 37) Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al.: Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl):S59.
- 38) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.: Dual chamber pacing or ventricular back-up in patients with an implantable defibrillator (DAVID trial). *JAMA* 2002, 288:3115-3123.
- 39) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003, 107: 2932-2937.

Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) nella prevenzione primaria della morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa non ischemica

Introduzione

Nei paesi occidentali l'incidenza della morte improvvisa è 0.36-1.28/1000 per anno nella popolazione generale, fino ad 8/1000 per anno in soggetti di età 60-69 anni.

La definizione di morte cardiaca improvvisa (MCI) è stata nel passato ed è tuttora materia di discussione; infatti, si considera spesso la MCI sinonimo di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, che a sua volta è considerata un fenomeno puramente aritmico insorto in pieno benessere, senza cause precipitanti se non un'extrasistole o una tachicardia ventricolare sostenuta. Ma l'arresto cardiaco può anche essere l'evento finale di quadri clinici diversi (edema polmonare, shock cardiogeno, embolia polmonare, infarto miocardico, episodio cerebrovascolare, rottura di un aneurisma aortico ecc.).

L'eziologia della MCI sembra essere così distribuita: malattia coronarica acuta e cronica nel 75-80%, cardiomiopatia nel 10-15%, valvolare, infiammatoria ed infiltrativa nel 5-10% e cause molecolari e/o funzionali nel 5%.

Attualmente, la definizione di MCI che viene generalmente accettata è "morte naturale secondaria a cause cardiache preceduta da un'improvvisa perdita di coscienza entro un'ora dall'esordio della sintomatologia acuta; l'evento si può presentare anche in presenza di cardiopatia preesistente ma la tempistica e la modalità della morte sono inattese".⁽¹⁾

La prevenzione della morte improvvisa viene considerata "primaria" nei pazienti senza storia di aritmie ventricolari sostenute e/o di fibrillazione ventricolare che sono ad alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa in presenza o meno di scompenso cardiaco, la prevenzione primaria della MCI trova fondamento nella terapia farmacologica ottimizzata con farmaci quali i β -bloccanti, gli ACE-inibitori, gli anti-aldosteronici, e i farmaci ipolipemizzanti.

Al contrario dei farmaci, il defibrillatore impiantabile (ICD) si pone l'obiettivo di una rapida interruzione delle aritmie ventricolari e non la loro prevenzione.

Sviluppato negli anni '70 da Michel Mirowski, l'ICD entrò nella pratica clinica a partire dal 1980.⁽²⁾ Negli anni

successivi vennero condotti e pubblicati i primi studi sulla prevenzione "secondaria" della MCI in pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o tachicardie ventricolari sostenute, che affermarono la superiorità dell'ICD rispetto all'amiodarone e ad altri farmaci antiaritmici nella prevenzione secondaria della MCI.^(3,4,5,6)

I modelli di ICD attualmente disponibili sono in grado di riconoscere le tachiaritmie ventricolari con una sensibilità quasi del 100%, una specificità superiore al 90% e presentano un'efficacia nell'interruzione prossima al 100%. L'ICD si presenta quindi uno strumento efficace ed indispensabile nella lotta alla MCI a fronte di un rischio operatorio molto basso, sovrapponibile a quello di un impianto di pacemaker.

Pertanto, attualmente il quesito non è se l'ICD sia in grado di ridurre l'incidenza di morte improvvisa, ma se questa riduzione sia clinicamente rilevante e sostenibile nell'ottica del costo/beneficio.

L'identificazione delle categorie di pazienti a maggior rischio di morte improvvisa appare quindi necessaria per ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia con defibrillatore impiantabile.⁽⁷⁾

L'ICD nella prevenzione primaria

Dopo i primi studi sulla prevenzione secondaria, sono stati pubblicati tre importanti trial sulla prevenzione primaria della MCI in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra: lo studio MADIT nel 1996, lo studio MUSTT nel 1999 e lo studio MADIT II nel 2002.^(8,9,10)

Gli studi MADIT e MUSTT hanno dimostrato la superiorità dell'ICD nei pazienti con cardiopatia ischemica, frazione d'eiezione moderatamente depressa, (FE <35% nel MADIT, <40% nel MUSTT), tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter ed inducibilità di aritmie ventricolari sostenute allo studio elettrofisiologico. L'azione efficace dell'ICD è risultata sovrapponibile nei due studi (Hazard Ratio di 0,46 con p=0,009 nel MADIT e 0,49 con p=0,001 nel MUSTT). Questi lavori hanno, di fatto, validato l'opportunità di un approccio a più fasi (all'inizio non invasivo e poi invasivo con studio elettrofisiologico) per l'identificazione dei sottogruppi di pazienti a rischio più elevato. Le sottoanalisi del MUSTT hanno evidenziato che nei pazienti con frazione <30% il valore additivo prognostico dello studio elet-

trofisiologico (SEF) è scarso, statisticamente non significativo e sicuramente inferiore rispetto ai pazienti con frazione d'eiezione compresa tra 30% e 40%. Degna di nota è l'osservazione che la mortalità totale dei pazienti con FE ≤30%, indipendentemente dall'inducibilità al SEF, era superiore a quella dei pazienti con FE >30%; comunque il rischio di morte aritmica o di arresto cardiaco era simile nel gruppo di pazienti con FE ≤30% e non inducibilità al SEF e nel gruppo con FE >30% ed inducibilità al SEF.

Una sottoanalisi del MADIT ha successivamente dimostrato che l'ICD nei pazienti con FE compresa tra 26-35% non presentava un miglioramento della sopravvivenza al contrario del sottogruppo di pazienti con FE <26%.⁽¹¹⁾

In seguito a questi primi studi è stato condotto e pubblicato lo studio MADIT II che ha dimostrato che nello stato post-infartuale con frazione d'eiezione <30%, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari spontanee o inducibili, l'impianto di ICD in prevenzione primaria determinava una riduzione della mortalità globale del 31% (nel MADIT I la riduzione della mortalità era stata del 54%); tale effetto era particolarmente marcato nei pazienti con infarto miocardico non recente.

I pazienti arruolati in questi studi presentavano frequentemente uno scompenso cardiaco sintomatico (circa 2/3 in classe NYHA 2-3, nel MADIT II un 5% in classe NYHA IV); si tratta quindi di una sotto-popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica in stadio avanzato caratterizzato non solo da disfunzione ventricolare sinistra ma spesso anche da scompenso cardiaco.

Inoltre, nello studio MADIT II, l'ICD non sembra conferire alcun beneficio sulla mortalità nei primi 9 mesi dalla randomizzazione: una possibile spiegazione potrebbe riguardare la terapia β-bloccante che è stata somministrata più frequentemente nella popolazione arruolata nel MADIT II rispetto a quella del MADIT I. Inoltre, in quest'ultimo studio il sottogruppo randomizzato all'ICD assumeva più β-bloccanti rispetto al gruppo di controllo.

Una successiva analisi dei dati del MUSTT ha confermato il ruolo positivo della terapia con β-bloccanti sulla sopravvivenza nella popolazione dello studio, effetto benefico dimostrabile in tutti i pazienti eccetto che per il gruppo trattato con defibrillatore.⁽¹²⁾

Nello studio di prevenzione primaria CABG-Patch,⁽¹³⁾

pubblicato nel 1997, vennero arruolati e randomizzati all'impianto o meno di ICD, pazienti con cardiopatia ischemica in presenza o meno di pregresso infarto con disfunzione ventricolare sinistra e presenza di potenziali tardivi all'ECG in programma di intervento di rivascolarizzazione chirurgica. Lo studio venne terminato prematuramente per una neutralità dei risultati tra i due bracci. Nei limiti dello studio è da segnalare come la determinazione della frazione di eiezione fosse eseguita prima dell'intervento di by-pass aorto-coronarico, non considerando quindi l'eventuale miglioramento della funzione ventricolare dopo l'intervento e la modifica del substrato per il rischio aritmico.

Nel 2004 è stato pubblicato lo studio DINAMIT⁽¹⁴⁾ che ha arruolato pazienti con recente infarto miocardico (tra 6 e 40 gg dall'infarto), riduzione della funzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$) e disfunzione autonoma cardiaca, randomizzando i pazienti all'impianto di ICD od alla terapia medica. Al termine di un follow-up medio di 30 mesi il gruppo di pazienti portatori di ICD non dimostrava alcun beneficio in termini di mortalità totale rispetto al gruppo di controllo (HR 1.08 con $p=0.66$); infatti, a fronte di una riduzione nella mortalità aritmica nel gruppo portatore di ICD (HR nel gruppo ICD 0,49 con $p=0.009$) si è assistito ad un aumento della mortalità per cause non aritmiche nel gruppo ICD (HR 1,75 con $p=0.02$) dato contrastante con i precedenti studi sull'ICD che hanno mostrato un effetto neutro del dispositivo sulla mortalità non aritmica.

I dati a disposizione sul ruolo dell'ICD in prevenzione primaria nella cardiomiopatia non ischemica sono controversi.

Gli studi CAT ed AMIOVIRT^(15,16) pubblicati nel 2002 e 2003, non hanno confermato l'efficacia dell'ICD in pazienti rispettivamente con frazione d'eiezione $<30\%$ o frazione d'eiezione $<35\%$ e TV non sostenute.

Lo studio CAT ha arruolato solo 104 dei 1348 pazienti previsti, in presenza di una diagnosi recente (<9 mesi) di cardiomiopatia dilatativa e classe NYHA II e III (FE media 24%) e li ha randomizzati all'impianto di ICD o alla terapia medica ottimizzata. A due anni dalla randomizzazione la mortalità totale è risultata $<$ al 10% in entrambi i sottogruppi, ben al di sotto del 30% ad un anno ipotizzato sulla base dei dati della letteratura al 1991, anno in cui iniziò l'arruolamento dei pazienti. Nello studio CAT l'impianto dell'ICD non ha dimostrato

alcun beneficio sulla sopravvivenza. Alcune considerazioni necessarie riguardano l'introduzione negli anni '90 di una terapia medica ottimizzata con ACE-inibitori e successivamente con β -bloccanti: è infatti noto che in questi soggetti la prognosi a lungo termine può essere estremamente variabile e vi può essere un miglioramento successivo all'inizio della terapia medica ottimizzata.

Lo studio AMIOVIRT è stato interrotto per mancanza di differenze evidenti tra il gruppo trattato con ICD e quello trattato con amiodarone ed il prosieguo dell'analisi non sembrava potesse dimostrare differenze. Tra i limiti dello studio segnaliamo il valore della frazione d'eiezione scelto come cut-off (35%): non si può escludere che fosse un valore non sufficientemente basso per ritagliare, insieme alle tachicardie ventricolari non sostenute, un sottogruppo di pazienti a maggior rischio.

Nel 2004 è stato pubblicato lo studio DEFINITE⁽¹⁷⁾ che ha arruolato pazienti con cardiomiopatia dilatativa, frazione d'eiezione $<35\%$ ed aritmie ventricolari non sostenute (TV o extrasistoli frequenti) e randomizzato ad impianto di defibrillatore o trattamento convenzionale ottimizzato con ACE-inibitori e beta-bloccanti. Nei pazienti arruolati la frazione di eiezione media è risultata del 21%, con una durata di malattia media di 2.8 anni al momento dell'arruolamento. Il protocollo dello studio prevedeva l'interruzione dopo la morte di 56 pazienti; 40 eventi sono stati registrati nel gruppo trattato con farmaci e 28 nel gruppo ICD ($p=0,06$). Tuttavia, anche in questo studio solo un terzo dei decessi è stato improvviso e non si è raggiunta la significatività statistica per la riduzione della mortalità globale (34%) a fronte di una riduzione significativa della morte improvvisa del 74% ($p<0,05$) nel braccio trattato con ICD.

Lo studio COMPANION,⁽¹⁸⁾ pubblicato nel 2004, ha arruolato pazienti con scompenso cardiaco avanzato (NYHA III e IV) con eziologia sia ischemica che non e ritardo della conduzione intraventricolare sinistra: i pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi, terapia medica ottimizzata, resincronizzazione cardiaca (CRT) e associazione CRT ed ICD. In questo studio il gruppo ICD-CRT ha dimostrato il maggior beneficio in termini di mortalità totale (riduzione del 36% per ICD-CRT e del 24% per la sola CRT rispetto alla terapia medica) oltre che in termini di mortalità ed ospedalizzazioni.

Accanto a questi risultati si pone lo studio SCD-HeFT pubblicato nel 2005⁽¹⁹⁾ che ha arruolato una popolazione di 2521 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II (70%) e III (30%), da cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa non-ischemica con uguale frequenza, con frazione d'eiezione <35% e li ha seguiti in un follow-up sufficientemente lungo (mediana 45,5 mesi) assegnandoli in tre braccia di trattamento: ICD, amiodarone e terapia medica ottimizzata. La durata media dei sintomi di scompenso cardiaco all'arruolamento era di 2,5 anni. L'ICD si è dimostrato in grado di ridurre significativamente la mortalità rispetto alla terapia convenzionale (del 23% a 5 anni, $p=0,007$), mentre la mortalità nel gruppo in terapia con amiodarone è risultata sovrapponibile al gruppo di pazienti in terapia ottimizzata. Inoltre, si deve sottolineare che la riduzione di mortalità nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (HR 0,73) era sovrapponibile a quella dei pazienti con cardiopatia ischemica (HR 0,79). Un altro dato sicuramente importante che emerge dallo SCD-HeFT è che l'efficacia maggiore dell'ICD pare esserci per i pazienti in classe NYHA II rispetto alla classe NYHA III in cui l'ICD sembra avere un effetto neutro; questo dato sembra in controtendenza con i dati dello studio MADIT II dove il beneficio dell'ICD era simile nelle diverse classi NYHA e con i dati dello studio DEFINITE dove i pazienti in classe NYHA III ne sembravano beneficiare maggiormente. Inoltre, l'amiodarone che sembra non avere benefici in classe NYHA II sembra ridurre la sopravvivenza nei pazienti in classe NYHA III rispetto ai pazienti in terapia medica. In sintesi, numerosi studi pubblicati nell'ultimo decennio hanno dimostrato un ruolo importante per l'ICD nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra con i benefici maggiori in quei sottogruppi di pazienti che presentavano dei marker di rischio aritmico (e.g. aritmie ventricolari spontanee ed inducibili) al di là del solo dato della frazione di eiezione. Il limite principale di questi risultati è di ordine epidemiologico; infatti, i pazienti con cardiopatia post-infartuale contribuiscono per una quota pari al 10-15% di tutte le vittime di morte improvvisa, ed il sottogruppo di pazienti con cardiopatia post-infartuale ed FE <36% con tachicardie ventricolari cliniche non sostenute e sostenute inducibili, contribuiscono per una quota <5% di tutti i decessi con storia di IMA. L'ICD nei pazienti con

cardiomiopatia dilatativa non ischemica e scompenso cardiaco sintomatico sembra portare un beneficio sulla sopravvivenza simile a quello dei pazienti con eziologia ischemica, ma i dati finora a disposizione necessitano di ulteriori conferme.

Raccomandazioni all'impianto di ICD nella prevenzione primaria della morte improvvisa nella cardiomiopatia ischemica post-infartuale

Classe I

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ischemica post-IMA con FE $\leq 40\%$ e tachicardie ventricolari non sostenute e con tachicardie ventricolari sostenute inducibili allo studio elettrofisiologico (livello di evidenza B).
2. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ischemica post-IMA, con FE $\leq 30\%$, dopo 40 giorni dall'IMA, in Classe II-III e terapia medica ottimizzata (livello di evidenza C).

Classe II

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ischemica post-IMA, con FE tra 31 e 35%, in classe NYHA II-III e terapia medica ottimizzata (livello di evidenza C).
2. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ischemica post-IMA, con FE $\leq 30\%$, dopo 40 giorni dall'IMA, in Classe I e terapia medica ottimizzata (livello di evidenza C).

Raccomandazioni all'impianto di ICD nella prevenzione primaria della morte improvvisa nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica

Classe I

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, FE $\leq 30\%$, in classe NYHA II-III, in terapia medica ottimizzata (livello di evidenza C).

Classe II

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, FE 31-35%, in classe NYHA II-III, in terapia medica ottimizzata (livello di evidenza B).

Note

Il comitato LG ritiene opportuno segnalare alcune avvertenze per l'interpretazione delle suddette indicazioni.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica/post-IMA la scelta del timing per l'impianto del dispositivo ICD deve tenere conto di una valutazione sulla possibilità di recupero di funzione sistolica dopo l'evento ischemico (almeno 40 giorni dall'evento acuto, almeno 3 mesi da una procedura di rivascularizzazione) e dopo l'ottimizzazione della terapia medica; nei casi in cui la valutazione clinica e strumentale non identifichi capacità di recupero sarebbe opportuno procedere ad un impianto precoce del dispositivo. Sarebbe opportuno valutare sistematicamente i pazienti sottoposti a by-pass aortocoronario a tre mesi dall'intervento per una nuova stratificazione del rischio. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica è necessario escludere la cause acute intercorrenti (cause tossiche, tachicardiomiopatia, miocardite) e l'indicazione all'impianto deve essere posta in presenza di disfunzione ventricolare persistente dopo un adeguato periodo di tempo (6-9 mesi dall'esordio clinico) e dopo ottimizzazione della terapia medica. Nei pazienti con scompenso cardiaco in Classe NYHA IV è opportuno sottolineare che in presenza di indicazione a terapia con dispositivo per CRT si può prendere in considerazione l'indicazione di un dispositivo che abbia anche funzione ICD; nel sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco refrattario, in Classe NYHA IV, in terapia supportiva con amine non si dovrebbe prendere in considerazione l'impianto di ICD a meno di forti evidenze a supporto di miglioramento della Classe NYHA. L'impianto di ICD è ragionevole dopo la valutazione delle comorbidità in pazienti con un'attesa di vita superiore all'anno e con buon stato funzionale. In presenza di malattia psichiatrica, l'opportunità dell'impianto di ICD deve essere considerata unitamente allo specialista di settore.

A differenza delle LG 2005 dell'ESC sullo scompenso cardiaco, dove l'indicazione all'impianto di ICD in pazienti sintomatici con FE <30-35% dopo almeno 40 giorni dall'IMA, in Classe NYHA II-II e terapia medica ottimizzata viene segnalata per pazienti selezionati con indicazione di Classe I, il comitato LG AIAC ha deciso di porre in Classe I la popolazione con FE <30% mentre per il sottogruppo di pazienti con FE tra 31 e 35% l'indicazione all'impianto è stata posta in Classe II.

Bibliografia

- 1) Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. New York: WB Saunders Publishing Co, 1997: 742-79.
- 2) Mirowski M, Reid PR, Mower MM et al.: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303:322-4
- 3) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
- 4) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al.: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
- 5) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
- 6) Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al.: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
- 7) Botto GL, Proclemer A, Luzi M, Riffa F, Gorgoglione MG, Ferrari G: Primary prevention of sudden cardiac death: indications for cardioverter-defibrillator implantation. *Ital Heart J* 2005; 6 (3):210-215.
- 8) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40.
- 9) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al.: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90.
- 10) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
- 11) Moss AJ, Faddl Y, Zareba W, Cannom DS, Jackson W: Hall and for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Research Group. Survival benefit with an implanted defibrilla-

- tor in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;88:516-20.
- 12) Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, Kellen J, Coromilas J, Stein KM, Lee KL, Buxton AE; Multicenter UnSustained Tachycardia Trial Investigators. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 2002; 106: 2694-99.
 - 13) Bigger JT for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Eng J Med* 1997; 337: 1569-1575.
 - 14) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al.: on behalf of the DINAMIT investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
 - 15) Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al.: for the CAT Investigators. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-8.
 - 16) Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.: for the AMIOVIRT Investigators: Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-12.
 - 17) Kadish A, Dyer A, Daubert J, et al.: for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-58.
 - 18) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al.: for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
 - 19) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.: for the Sudden Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.

Indicazioni all'impianto di ICD nella prevenzione secondaria della morte improvvisa

Introduzione

La prevenzione secondaria riguarda i soggetti che hanno avuto un episodio di arresto cardiaco da Fibrillazione Ventricolare (FV) o un episodio di Tachicardia Ventricolare Sostenuta (TVS) o sintomi gravi verosimilmente legati ad una Tachiaritmia Ventricolare (TaV) ancorché non documentata.

Accanto alla tradizionale categoria dei sopravvissuti ad arresto cardiaco, vengono quindi considerati, quali potenziali candidati all'impianto di un ICD in prevenzione secondaria, anche i pazienti con TVS documentata o con sintomi gravi (sincope) verosimilmente legati a TaV o in presenza di cardiopatia strutturale.

Nei soggetti resuscitati da arresto cardiaco o con TaV sintomatiche e/o con cardiopatia strutturale, l'impianto di un defibrillatore riduce la mortalità totale ed improvvisa del 20-31% e del 33-59% rispettivamente.⁽¹⁻⁴⁾ In questa tipologia di pazienti, dopo un'attenta e completa valutazione, volta anche ad individuare e rimuovere eventuali fattori contingenti alla base dell'aritmia di presentazione, l'impianto di un ICD è unanimemente raccomandato (Classe I, livello di evidenza A). La presenza di cause contingenti e reversibili non è condizione sufficiente per non considerare l'impianto di un ICD: il *panel* ritiene di dover richiamare l'attenzione anche sull'efficacia della rimozione di queste cause contingenti e sulla loro potenziale ripresentazione, pur in trattamento ottimale. Pertanto, si ritiene che vadano esclusi dall'impianto di un ICD soltanto i pazienti in cui l'aritmia di presentazione sia dovuta a cause contingenti reversibili e/o efficacemente correggibili mentre, in presenza di cause contingenti e reversibili ma non efficacemente eliminabili o potenzialmente recidivanti, l'opportunità dell'impianto di un ICD va pure considerata. (Classe II). Nei soggetti con TVS pur apparentemente stabile, ma in presenza di cardiopatia strutturale, l'impianto di un ICD è raccomandato (Classe I, livello di evidenza B), in considerazione dell'abituale scarsa efficacia delle alternative terapeutiche (farmaci, ablazione)⁽⁵⁻¹²⁾ e della prognosi "pesante" che grava su questi pazienti.⁽¹³⁻¹⁴⁾ In presenza invece di una TVS in soggetti senza cardiopatia strutturale, l'impianto di un ICD va considerato se l'aritmia, nel singolo caso, non è, per qualsiasi motivo, trattabile con altri mezzi (Classe II, livello di evidenza C).

La sincope⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ rappresenta uno dei possibili corrispettivi clinici delle TaV e pertanto l'impianto di un ICD nei soggetti con sincope può rappresentare un'appropriatezza opzione terapeutica al completamento di un iter diagnostico complesso e spesso invasivo, completo (cardiologica e non cardiologica) e condotto secondo le regole della buona pratica clinica. La forza della raccomandazione è, ovviamente, proporzionale alla probabilità che la sincope sia secondaria ad un evento aritmico ventricolare, dopo che un iter diagnostico completo ed esaustivo non ha consentito di inquadrare con certezza l'episodio sincopale. Pertanto, l'impianto di un ICD è fortemente raccomandato nei soggetti con sincope di origine non determinata dopo un iter diagnostico completo e condotto secondo le regole della buona pratica clinica nei soggetti con con inducibilità allo Studio Elettrofisiologico Endocavitario (SEF) di una FV o di una TV ad alto impatto emodinamico (Classe I, livello di evidenza B) o con cardiopatia strutturale ed inducibilità di TVS allo SEF (Classe I, livello di evidenza C) o con cardiopatia strutturale e frazione di eiezione (FE) depressa (<35%). Nei soggetti invece con sincope di natura non determinata, dopo un iter diagnostico completo e condotto secondo le regole della buona pratica clinica e con cardiopatia strutturale ed FE solo moderatamente depressa, l'impianto di ICD va valutato caso per caso (Classe II, livello di evidenza C).

Protocollo di stimolazione ventricolare programmata per la valutazione dell'inducibilità di aritmie ventricolari

Sede

- 2 siti del ventricolo destro (tali da "generare" una morfologia del QRS il più possibile differente).

Ciclo base

- 2 cicli base (600 e 500).

Extrastimoli

- S1-S2 sino alla refrattarietà di S2;
- S1S2S3 (S2 >20-30 msec della refrattarietà S3 fino alla refrattarietà);

- S1S2S3S4 (S2 ed S3 >20-30 msec della refrattarietà, S4 fino alla refrattarietà).

Valutazione della risposta

L'induzione di una TVS monomorfa è da considerare sempre una risposta specifica, comunque ottenuta.

L'induzione di una TVP o di una FV va considerata "specificata" se ottenuta con S1S2 o S1 S2S3, ma potrebbe essere una risposta aspecifica se ottenuta con S1S2S3S4.

Raccomandazioni all'impianto di ICD nella prevenzione secondaria della morte improvvisa

Classe I

1. Arresto Cardiaco Resuscitato (ACR) dovuto a Fibrillazione Ventricolare (FV) o Tachicardia Ventricolare (TV) non dovuti a cause contingenti, o reversibili, ma potenzialmente recidivanti (livello di evidenza A).
2. Tachicardia Ventricolare Sostenuta in presenza di cardiopatia strutturale (livello di evidenza B).
3. Sincope di origine non determinata in soggetto con inducibilità alla studio elettrofisiologico di TV ad alto impatto emodinamico o di FV (livello di evidenza B).
4. Sincope ricorrente di origine non determinata in soggetto con cardiopatia strutturale ed inducibilità di TV sostenuta allo studio elettrofisiologico (livello di evidenza C).
5. Sincope di origine non determinata in soggetto con cardiopatia strutturale e FE depressa (≤ 35) (livello di evidenza C).

Classe II

1. Arresto Cardiaco Resuscitato (ACR) dovuto a Fibrillazione Ventricolare (FV) o Tachicardia Ventricolare (TV), dovuto a cause contingenti e/o reversibili ma non efficacemente eliminabili o potenzialmente recidivanti (livello di evidenza C).
2. Tachicardia Ventricolare (TV) sostenuta in assenza di cardiopatia strutturale, se non trattabile con altri mezzi (livello di evidenza C).
3. Sincope di origine non determinata in soggetto con

cardiopatía strutturale e FE moderatamente depressa (35-40%) (livello di evidenza C).

Bibliografia

- 1) The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83.
- 2) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
- 3) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-302.
- 4) Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al.: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials: AVID, CASH and CIDS studies: Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study, Cardiac Arrest Study Hamburg, Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-8.
- 5) Mason JW, for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452-8.
- 6) Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al.: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a doubleblind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1056-62.
- 7) Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1711-8.
- 8) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al.: for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
- 9) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
- 10) Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B: Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:308-14.
- 11) Saksena S, Gielchinsky I, Tullo NG: Argon laser ablation of malignant ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:1298-1304.
- 12) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2146.
- 13) Epstein AE, Miles WM, Benditt DG, et al.: Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations: a medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;94:1147-66.
- 14) Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, et al.: for the AVID Investigators. Design and results of the Antiarrhythmics Vs Implantable Defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 1999;99: 1692-9.
- 15) AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope Strickberger SA, MD; Benson DW, MD, PhD; Biaggioni I, MD; Callans DJ, MD; Cohen MI, MD; Ellenbogen, KA, MD; Epstein AE, MD; Friedman P, MD; Goldberger J, MD; Heidenreich PA, MD; Klein GJ, MD; Knight BP, MD; Morillo CA, MD; Myerburg RJ, MD; Sila CA, MD, FAHA *J Am Coll Cardiol* 2006;47:473-84.
- 16) Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. *Europace* 2004 Nov;6(6):467-537.
- 17) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia 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 Oct 15;106(16):2145-61.

Indicazioni all'impianto di ICD nella cardiomiopatia/ displasia aritmogena del ventricolo destro e nella sindrome di Brugada

Introduzione

Le malattie aritmogene a trasmissione genetica costituiscono un gruppo di cardiopatie il cui comune denominatore è il carattere eredo-familiare e l'instabilità elettrica ventricolare che può portare a morte improvvisa specialmente in età giovanile. Si distinguono malattie ereditarie aritmogene "strutturali" e "primariamente elettriche". Il primo gruppo include le cardiomiopatie ipertrofica, dilatativa, ed aritmogena del ventricolo destro, mentre il secondo comprende una serie di malattie primariamente elettriche (dette anche "canalopatie"), risultanti da una disfunzione geneticamente-determinata di canali ionici della membrana cellulare (quali i canali del sodio o del potassio) o di proteine coinvolte della omeostasi del calcio intra-cellulare (quali il recettore rianodinico), e responsabili di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare in assenza di alterazioni cardiache strutturali clinicamente dimostrabili.

Il defibrillatore impiantabile (ICD) si propone come una logica strategia terapeutica nei pazienti affetti da queste cardiopatie, la cui storia naturale è principalmente contraddistinta dal rischio di aritmie cardiache pericolose per la vita e, solo secondariamente (e limitatamente alle forme con alterazioni strutturali), dalla disfunzione contrattile responsabile di progressiva insufficienza cardiaca. A differenza della cardiopatia ischemica, per la quale vi è prova clinica definitiva che l'ICD costituisce la terapia più efficace per la prevenzione, sia primaria sia secondaria, della morte improvvisa, esistono pochi dati in letteratura sull'efficacia e sicurezza della terapia con ICD nei pazienti con cardiopatie aritmogene eredo-familiari. Questo, in considerazione specialmente della relativa bassa prevalenza di queste malattie nella popolazione generale e per la rarità di complicanze aritmiche potenzialmente letali.

ARVC/D

Fino a qualche anno fa, le indicazioni al trattamento con ICD dei pazienti con ARVC/D erano largamente empiriche e basate sull'esperienza acquisita dai vari centri, per analogia con altre condizioni a rischio di morte improvvisa aritmica. Vi era la crescente tendenza ad impiantare il defibrillatore una volta posta la diagnosi:

- 1) indipendentemente dalla stratificazione del rischio di morte improvvisa e,
- 2) nonostante il rischio di perforazione della parete ventricolare destra assottigliata da parte dell'elettrocattetero per stimolazione/defibrillazione e la difficoltà di mantenere adeguati valori di pacing e di sensing a lungo termine, data la tendenza alla progressione della malattia con graduale sostituzione fibroadiposa (elettricamente inerte) del miocardio ventricolare.

Da qui l'importanza dei risultati dello studio "osservazionale" multicentrico italoamericano DARVIN che recentemente hanno permesso di stabilire efficacia e sicurezza della terapia con ICD in una vasta popolazione di pazienti affetti da ARVC/D.⁽¹⁾ Lo studio DARVIN, portato a termine nel 2002, comprendeva una popolazione di 132 pazienti con età media di 40 ± 15 anni, arruolati in 22 centri medici del Nord Italia ed in 1 del Nord America. In 95 pazienti (78%) l'indicazione all'impianto dell'ICD era data da una storia di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta ("prevenzione secondaria"); gli altri 37 pazienti (22%) erano stati sottoposti a impianto di defibrillatore sulla base di uno o più fattori di rischio, quali storia familiare di morte improvvisa, sincope di natura indeterminata, tachicardia ventricolare non-sostenuta, inducibilità allo studio elettrofisiologico di tachicardia o fibrillazione ventricolare, severa disfunzione contrattile del ventricolo destro, coinvolgimento del ventricolo sinistro. Durante un periodo di follow-up medio di 3.3 anni, circa metà dei pazienti impiantati ha ricevuto almeno un intervento appropriato dell'ICD, nonostante la terapia antiaritmica concomitante. Inoltre, il 24% della popolazione totale studiata ha presentato almeno un episodio di fibrillazione/flutter ventricolare che avrebbe portato a morte il paziente in assenza dell'intervento dell'ICD. La stimolazione ventricolare programmata dimostrava importanti limitazioni nell'identificazione dei pazienti a rischio (valore predittivo positivo 49% e valore predittivo negativo 54%). Giovane età, storia di arresto cardiaco o di tachicardia ventricolare con compromissione emodinamica, coinvolgimento del ventricolo sinistro, e storia di sincope di natura indeterminata risultavano fattori predittivi indipendenti di fibrillazione/flutter ventricolare all'analisi multivariata. Al contrario, la terapia con defibrillatore non migliorava la sopravvivenza nel

sottogruppo di pazienti che presentavano tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile. Questa differenza prognostica si spiega con i diversi meccanismi implicati nella genesi della tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile ed instabile nel paziente con ARVC/D. La fibrillazione ventricolare è una complicanza tipica dello stadio iniziale della malattia, contraddistinto, dal punto di vista patobiologico, da una fase attiva ("hot phase") di morte miocitaria, per necrosi o apoptosi, e instabilità elettrica ventricolare responsabile di morte improvvisa nei pazienti più giovani. La tachicardia ventricolare monomorfa, invece, è dovuta ad un meccanismo di macro-rientro in relazione ad una cicatrice miocardica che rappresenta il risultato del processo di guarigione e stabilizzazione della lesione miocardica precedente: si verifica in una fase più avanzata della malattia, e tende scarsamente a degenerare in fibrillazione ventricolare.^(2,3) Questa ipotesi viene rinforzata dall'osservazione che nello studio DARVIN la giovane età era il fattore di rischio indipendente più potente per fibrillazione/flutter ventricolare. Lo studio DARVIN conferma, inoltre, che i pazienti con forme di ARVC/D gravi e diffuse, con coinvolgimento di entrambi i ventricoli, hanno una prognosi peggiore. Durante il follow-up, 21 pazienti (16%) presentarono interventi inappropriati dell'ICD e 19 (14%) complicanze legate all'ICD. Un'incidenza molto elevata di complicanze è stata osservata nello studio di follow-up a più lungo termine di Wichter et al., nel quale solo il 56% dei pazienti con ARVC/D portatori di ICD è rimasto esente da complicanze del device/elettrocattetero durante un periodo medio di osservazione di 7 anni.⁽⁴⁾ Questi dati vanno a sfavore dell'impiego indiscriminato della terapia con ICD nei pazienti con ARVC/D e indicano l'importanza di un'accurata stratificazione del rischio oltre che della selezione dei pazienti candidati all'impianto. I pazienti a rischio di fibrillazione/flutter ventricolare sono meglio individuati sulla base della presentazione clinica che dal risultato dello studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare programmata. L'indicazione all'impianto di ICD è limitata ai pazienti sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, con precedenti di tachicardia ventricolare sostenuta associata a compromissione emodinamica, o con storia di sincope indeterminata. Nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta ben tollerata emodi-

namicamente è giustificato un approccio terapeutico alternativo con farmaci antiaritmici ed ablazione transcateretere. L'impianto profilattico dell'ICD trova anche indicazione nei pazienti giovani con grave dilatazione/disfunzione ventricolare destra e nelle forme avanzate di malattia con coinvolgimento biventricolare.

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è una sindrome aritmica caratterizzata da un quadro elettrocardiografico di sopraslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) associata ad un'alta incidenza di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare.⁽⁵⁻⁸⁾ L'aspetto ECG distintivo consiste in un sopraslivellamento del punto J e del tratto ST con aspetto *coved type* ("a tenda") nelle derivazioni precordiali destre in assenza di alterazioni elettrolitiche o evidenti patologie strutturali del cuore. La sindrome è di natura genetica, ed è legata a mutazioni di gene SCN5A che codifica per il canale del sodio. Il risultato è un alterato equilibrio elettrico del miocardio ventricolare che predispone alla morte improvvisa aritmica. La prognosi del paziente con sindrome di Brugada è condizionata dal rischio di morte improvvisa che è stato stimato fino al 10% per anno. Nessun farmaco antiaritmico esplica un sicuro effetto di protezione dalle aritmie pericolose per la vita e la sola attuale opzione terapeutica sicura è il defibrillatore automatico (ICD). L'identificazione dei pazienti più a rischio è una condizione necessaria per la razionalizzazione della terapia con ICD, che non può essere indiscriminata dati i costi e le implicazioni psicologico-sociali. Tuttavia, la stratificazione del rischio è tuttora limitata e non sono stati identificati marker clinici affidabili nel predire quali pazienti svilupperanno aritmie potenzialmente mortali. I pazienti sintomatici per arresto cardiaco o sincope hanno un rischio elevato di morte improvvisa che giustifica l'impianto profilattico dell'ICD. D'altro canto, i pazienti asintomatici con alterazioni ECG non evidenti in condizioni basali ma solo dopo test con farmaci bloccanti i canali del sodio (es. familiari asintomatici) sembrano avere un decorso clinico più benigno. Secondo le attuali Linee Guida del 2° Consensus Document sulla Sindrome di Brugada,⁽⁸⁾ pazienti sintomatici con ECG *coved type*, sia spontaneo sia indotto da blocco farmacologico del canale del sodio,

sopravvissuti ad arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, dovrebbero essere sottoposti ad impianto di ICD senza necessità di eseguire uno studio elettrofisiologico. Analogamente, vi è indicazione all'impianto di ICD nei pazienti sintomatici per sincope o respiro agonico notturno dopo esclusione di possibile altre cause, indipendentemente dal risultato della stimolazione ventricolare programmata. Pazienti asintomatici con ECG *coved type*, sia spontaneo sia indotto da farmaci bloccanti i canali del sodio, dovrebbero essere sottoposti a studio elettrofisiologico in presenza di familiarità per morte improvvisa da provata o sospetta sindrome di Brugada; più controversa è l'indicazione allo studio elettrofisiologico quando le alterazioni ECG *coved type* sono spontanee ma la familiarità è negativa. Se inducibile per fibrillazione o flutter ventricolare, il paziente dovrebbe essere trattato con ICD profilattico. I pazienti asintomatici senza alterazioni spontanee dell'ECG costituiscono un sottogruppo di pazienti a basso rischio che non richiede ulteriori accertamenti né alcuna terapia, ma un attento e regolare follow-up.

Raccomandazioni per l'impianto di ICD nei pazienti con cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro

Classe I

1. Arresto cardiaco resuscitato da fibrillazione o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).
2. Tachicardia ventricolare con compromissione emodinamica (sincope e/o shock) (livello di evidenza B).
3. Sincope di natura indeterminata dopo esclusione di natura extracardiaca e/o neuromediata (livello di evidenza B).

Classe II

1. Tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta e ben tollerata emodinamicamente (livello di evidenza B).
2. Severa dilatazione/disfunzione ventricolare destra in assenza di tachiaritmie ventricolari cliniche (livello di evidenza B).
3. Coinvolgimento ventricolare sinistro (cardiomiopatia biventricolare) in assenza di tachiaritmie ventricolari cliniche (livello di evidenza B).

Raccomandazioni per l'impianto di ICD nei pazienti con sindrome di Brugada

Classe I

1. Arresto cardiaco resuscitato da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).
2. Tachicardia ventricolare polimorfa rapida con compromissione emodinamica (presincope, sincope, respiro agonico notturno) (livello di evidenza B).
3. Sincope di natura indeterminata dopo esclusione di natura extracardiaca e/o neuromediata (livello di evidenza B).

Classe II

1. Paziente asintomatico, con o senza storia familiare di morte improvvisa, con inducibilità di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa sintomatica alla stimolazione ventricolare programmata (livello di evidenza B).

Bibliografia

- 1) Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanotto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella

F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G: Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91

- 2) Corrado D, Basso C, Thiene G, et al.: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1512-20
- 3) Corrado D, Basso C, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000; 83:588-595
- 4) Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D: Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004; 109:1503-8.
- 5) 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;20:1391-1396
- 6) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al.: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-8
- 7) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9
- 8) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation* 2005;111:659-70.

Indicazioni all'impianto di ICD nella sindrome del QT lungo e del QT corto

Sindrome del QT lungo (LQTS)

La prima descrizione della sindrome del QT lungo è stata effettuata nel 1957,⁽¹⁾ ma solo nel decennio 1991-2001 si è arrivati alla determinazione di 7 geni responsabili di tale sindrome.⁽²⁾

La sindrome è trasmessa geneticamente ed ha un'incidenza di 1:5000-1:10000 tra le malattie geneticamente determinate.

L'aritmia che la caratterizza è una tachicardia ventricolare a tipo torsione di punta, che determina sovente episodi sincopali, ma può anche risultare in morte improvvisa in età infantile o giovanile.

Il primo screening diagnostico si basa ovviamente sul riscontro ECGrafico di un intervallo QTc allungato, considerando come limiti "normali" una durata inferiore a 450 msec nei soggetti di sesso maschile ed a 460 msec nei soggetti di sesso femminile.

A tutt'oggi sono stati descritti 6 tipi ECGrafici di sindrome del QT lungo:

1. Onda T allungata, monofasica
2. Onda T ampia, con una sorta di incisura all'apice
3. Onda T ampia, con una piccola deflessione positiva nella branca discendente
4. Onda T ampia, con una porzione terminale non ben definita (complesso T - U)
5. Onda T di forma sinusoidale
6. Onda T di durata normale, con allungamento dell'intervallo ST

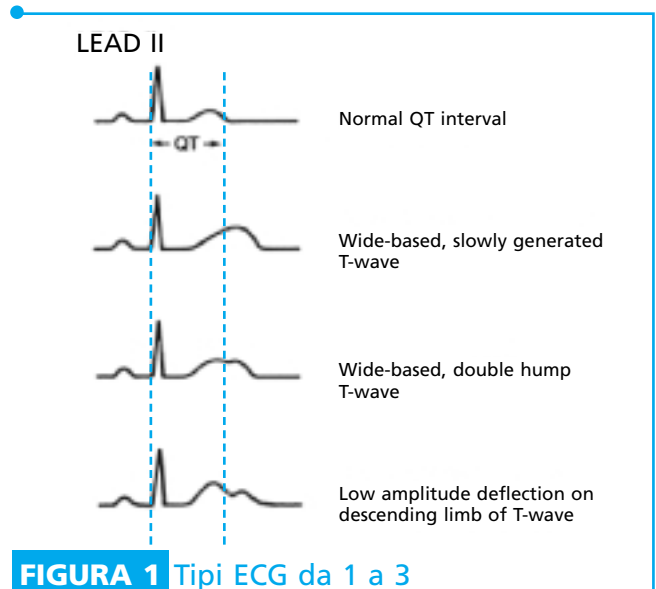


FIGURA 1 Tipi ECG da 1 a 3

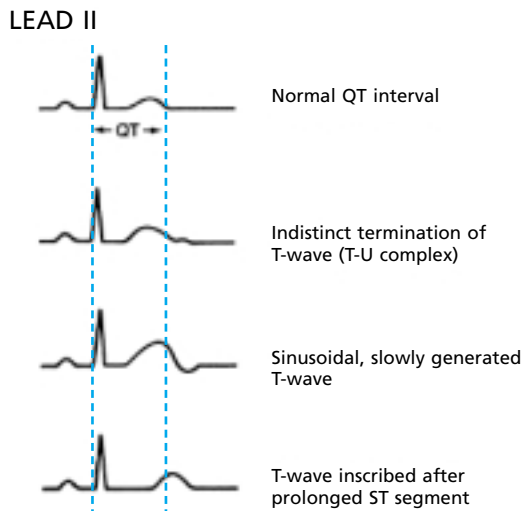


FIGURA 2 Tipi ECG da 4 a 6

Tuttavia, la stratificazione prognostica dei soggetti che presentano un allungamento del QT all'ECG di superficie, prevede l'analisi di diversi parametri clinico-strumentali, cosicché la stratificazione prognostica si basa sull'attribuzione di uno score che può essere derivato dalla seguente tabella:⁽³⁾

TABELLA 1

| Caratteristiche clinico-strumentali | Score |
|---|-------|
| QTc (msec) | |
| ≥ 480 | 3 |
| 460 - 470 | 2 |
| 450 (nei maschi) | 1 |
| TV tipo torsione di punta | 2 |
| T wave alternans positive | 1 |
| Onda T con incisore in 3 derivazioni | 1 |
| Bradycardia relativa per l'età | 0.5 |
| Storia clinica | |
| Sincope da stress | 2 |
| Sincope senza stress | 1 |
| Sordità congenita | 0.5 |
| Storia familiare | |
| Famigliari con LQTS accertata | 1 |
| Morte improvvisa in età <30 anni in famigliari prossimi | 0.5 |

In questa tabella, uno score ≤1 identifica un soggetto a bassa probabilità di LQTS, uno score da 2 a 3 un

soggetto a probabilità intermedia di LQTS ed uno score ≥4 un soggetto ad alta probabilità di LQTS.

Nelle 3 più comuni forme di LQTS (LQTS1, 2 e 3) gli eventi aritmici maggiori avvengono con 3 modalità distinte:

1. nella LQTS1 l'evento aritmico insorge in genere dopo sforzo;
2. nella LQTS2 avviene dopo stress emotivo, anche a riposo;
3. nella LQTS3 avviene durante il sonno o a riposo.

Per queste diverse modalità di insorgenza le forme 1 e 2 (e in special modo la 1) si giovano in prima istanza della terapia con β-bloccanti,⁽⁴⁾ mentre la stimolazione ventricolare con pacemaker sembrerebbe ridurre il rischio di morte improvvisa solo in subset molto selezionato di pazienti.⁽⁵⁾

L'utilizzo dell'ICD, allo stato attuale delle conoscenze, andrebbe riservato:

1. come terapia di prima scelta ai soggetti resuscitati da morte improvvisa (indicazione *AVID-like*);
2. come terapia di seconda scelta quando l'utilizzo della terapia di prima scelta (con β-bloccanti o PM) non sia stata in grado di determinare la risoluzione della sintomatologia sincopale.

È tuttavia ormai accertato che l'associazione β-bloccanti + ICD è la più efficace nel determinare la riduzione del rischio di morte improvvisa nei soggetti con LQTS.⁽⁶⁾

Sindrome del QT corto (SQTS)

La sindrome del QT corto è un'entità clinica di recente descrizione⁽⁷⁾ caratterizzata da riscontro di QTc breve (<300 msec) all'ECG di superficie, storia familiare di morte improvvisa, periodi refrattari brevi ed indicibilità di fibrillazione ventricolare.

Durante studio elettrofisiologico di vulnerabilità ventricolare, nei soggetti nei quali tale sindrome è stata descritta per la prima volta, furono registrati periodi refrattari ventricolari <150 msec.

La somministrazione e.v. di flecainide fu in grado di prolungare l'intervallo QT all'ECG di superficie e di prolungare l'ERP ventricolare durante studio elettrofisiologico.

Questo effetto della flecainide, dimostra che la sindrome del QT corto condivide con sindrome del QT

lungo e con la sindrome di Brugada un pattern genetico simile. In effetti, due studi pubblicati successivamente alla prima descrizione della sindrome, hanno dimostrato il coinvolgimento anche in questa patologia dei geni HERG e KCNQ1.⁽⁸⁻⁹⁾

Visto che non esiste un registro che coinvolga un numero ampio di pazienti affetti da questa sindrome, l'indicazione all'utilizzo del defibrillatore può essere derivata da sindromi simili, e quindi l'impiego di ICD andrà riservato, come nella LQTS, come prima scelta a soggetti affetti e recuperati da arresto cardiaco e a soggetti con storia di sincope, familiarità per morte improvvisa ed inducibilità di FV durante SEF.

Raccomandazioni per l'impianto di ICD nei pazienti con LQTS

Classe I

1. Pazienti resuscitati da arresto cardiaco da FV o TV (livello di evidenza B).

Classe II

1. Pazienti affetti da LQTS, con sincopi, che continuano ad avere sincopi nonostante terapia β -bloccante (livello di evidenza B).

Raccomandazioni per l'impianto di ICD nei pazienti con SQTS

Classe I

1. Pazienti affetti da SQTS, resuscitati da arresto cardiaco da FV o TV (classe I, livello di evidenza B).

Classe IIa

1. Pazienti affetti da SQTS, con storia familiare di morte improvvisa ed inducibilità di FV durante SEF (classe II, livello di evidenza B).

Bibliografia

- 1) Jervell FLN: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-Y interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59 – 68.
- 2) Moss AJ: Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041 - 2044.
- 3) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS: Diagnostic criteria form the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782 – 784.
- 4) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.: Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616 – 623.
- 5) Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM: Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431 – 2436.
- 6) Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al.: Implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (4): 337 – 341.
- 7) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al.: Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965 – 970.
- 8) Belloq C, van Ginneken ACG, Bezzina CR, et al.: Mutation in the KCNQ1 gene leading to short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394 – 2397.
- 9) Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al.: Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutation in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30 – 35.

Indicazioni all'impianto di ICD nella cardiomiopatia ipertrofica

L'ICD è il solo trattamento che si è dimostrato efficace nella prevenzione della morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica.⁽¹⁾ La stratificazione del rischio e l'identificazione dei candidati all'ICD rimane tuttavia difficile a causa della prevalenza relativamente bassa e grande eterogeneità clinica della malattia e del basso numero di eventi che non ha reso possibili trial prospettici sugli indicatori di rischio.

Prevenzione secondaria di morte improvvisa

Un precedente arresto cardiaco, o uno o più episodi di tachicardia ventricolare sostenuta, sono considerati predittori di rischio elevato e costituiscono un'indicazione assoluta all'impianto di un ICD per prevenzione secondaria della morte improvvisa.⁽²⁻⁴⁾

Prevenzione primaria di morte improvvisa

Maggiore incertezza persiste riguardo all'indicazione all'ICD per la prevenzione primaria. Sebbene alcune caratteristiche cliniche della cardiomiopatia ipertrofica siano associate ad un rischio aumentato, la decisione di seguire una strategia aggressiva di prevenzione deve essere basata su un'attenta valutazione del profilo generale di rischio del singolo paziente. Gli indicatori di rischio includono la storia familiare di morte improvvisa, l'ipertrofia estrema, la sincope non-vasovagale, la tachicardia ventricolare non-sostenuta, un comportamento anormale della pressione arteriosa durante test da sforzo e l'ostruzione dinamica all'eiezione.⁽²⁾

Storia familiare di morte improvvisa

Una storia familiare maligna di morte improvvisa, definita come due o più morti improvvise in familiari giovani viene generalmente considerata un'indicazione all'impianto di ICD nei familiari affetti.⁽²⁻⁴⁾ In famiglie con una sola morte improvvisa, l'indicazione all'ICD è più incerta e deve tenere conto del profilo generale di rischio di ciascun familiare. Tuttavia, sembrerebbe appropriato ed eticamente corretto informare tutti i membri affetti della famiglia riguardo alle potenzialità ed

alle possibili complicanze dell'ICD, come anche riguardo alle limitazioni della stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica.

Ipertrofia ventricolare sinistra estrema

L'ipertrofia estrema (spessore massimo della parete del ventricolo sinistro >30 mm) è un importante indicatore di rischio di morte improvvisa nei pazienti giovani con cardiomiopatia ipertrofica ed è associata ad un rischio a lungo termine di circa il 20% a 10 anni e di oltre il 40% a 20 anni.⁽⁵⁾ Dato che molti pazienti con ipertrofia estrema sono giovani, asintomatici ed hanno una funzione sistolica normale, un'efficace prevenzione della morte improvvisa può offrire una durata di vita normale, o quasi normale in alcuni di questi pazienti. Quindi, l'impianto di un ICD dovrebbe essere seriamente considerato in pazienti giovani con ipertrofia estrema, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.^(2,4)

Sincope

La sincope è una delle presentazioni cliniche più difficili nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, dato che i meccanismi potenzialmente responsabili per gli episodi sincopali in questa malattia sono molti ed includono tachiaritmie ventricolari, ma anche tachiaritmie sopraventricolari, bradiaritmie, ostruzione dinamica all'eiezione, disfunzione diastolica, ischemia miocardica e meccanismi vasovagali.^(3,4) Ciascuno di questi meccanismi può causare la sincope sia isolatamente sia in associazione con gli altri. Quindi, le implicazioni prognostiche della sincope sono difficili da determinare. Inoltre, dati sistematici sul potere prognostico della sincope nella cardiomiopatia ipertrofica, non sono disponibili. Quindi, le decisioni terapeutiche possono essere basate solo sull'esperienza clinica. Sulla base di quest'esperienza, la sincope durante sforzo o la sincope non-vasovagale a riposo in pazienti giovani vengono considerate probabilmente associate ad un rischio importante di morte improvvisa ed è quindi una potenziale indicazione all'ICD.⁽²⁻⁴⁾

Tachicardia ventricolare non-sostenuta

In pazienti giovani (<35 anni), brevi lembi di tachicardia ventricolare sull'Holter (>3 battiti) con frequenza superiore a 120/minuto sono associati ad un significativo aumento del rischio di morte improvvisa.⁽⁶⁾ Tuttavia, in assenza di altri fattori di rischio, brevi e sporadici lembi di tachicardia ventricolare su una singola registrazione Holter non sembrerebbero costituire una giustificazione sufficiente all'impianto di un ICD.⁽²⁻⁴⁾

Anormale risposta della pressione arteriosa allo sforzo

Un certo grado di incertezza rimane riguardo alle implicazioni prognostiche di una risposta ipotensiva al test da sforzo. Tuttavia, sembrerebbe plausibile che l'inclusione di questa variabile nel profilo di rischio generale del paziente possa migliorare la stratificazione del rischio.^(2,7)

Ostruzione all'eiezione

L'ostruzione dinamica all'eiezione è presente in circa il 20% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ed è causata dal contatto tra setto ventricolare ipertrofico e lembi mitralici in sistole. L'ostruzione all'eiezione può essere considerata un fattore di rischio minore ed è associata ad un modesto aumento del rischio di morte improvvisa.^(8,9) Quindi, sembrerebbe appropriato includere anche questa caratteristica clinica nella valutazione del rischio generale del paziente.^(8,9)

Studio elettrofisiologico

Tra i fattori di rischio, lo studio elettrofisiologico non ha un ruolo importante nella stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica, dato che può innescare una tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare in molti pazienti clinicamente a basso rischio, mentre può non indurre aritmie ventricolari sostenute in pazienti a rischio particolarmente elevato, quali quelli con un precedente arresto cardiaco.⁽²⁻⁴⁾ Quindi, lo studio elettrofisiologico non ha un ruolo nella stra-

tificazione del rischio nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

Profilo clinico di basso rischio

I pazienti all'estremo inferiore dello spettro morfologico della cardiomiopatia ipertrofica (spessore massimo della parete del ventricolo sinistro <20 mm) e senza altri fattori di rischio, possono essere considerati a basso rischio di morte improvvisa e meritano di essere rassicurati riguardo al loro rischio a lungo termine.^(2,5)

Raccomandazioni all'impianto di ICD nella cardiomiopatia ipertrofica

Classe I

1. Precedente arresto cardiaco.
2. Tachicardia ventricolare recidivante.

Classe II

1. Morte improvvisa in giovane età di 2 o più famigliari.
2. Ipertrofia ventricolare sinistra estrema (≥ 30 mm) in pazienti giovani.

Bibliografia

- 1) Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al.: Efficacy of implantable-cardioverter defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000, 342:365-373.
- 2) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al.: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:1687-1713.
- 3) Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997, 336:775-785.
- 4) Maron BJ: Hypertrophic Cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002, 287:1308-1320.
- 5) Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al.: Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000, 342:1778-1785.
- 6) Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al.: Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:873-879.
- 7) Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al.: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:2212-2218.
- 8) Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al.: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
- 9) Autore C, Bernabó P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P: The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076-80.

Criteri per la selezione e la programmazione del dispositivo ICD

Introduzione

Con i progressi della tecnologia, il numero di ICD bicamerale impiantati nel mondo è progressivamente cresciuto, raggiungendo nel 1999 il 30% degli impianti in Europa e il 50% negli Stati Uniti.⁽¹⁾ In Italia, secondo i dati del Registro AIAC, nel 2003 la percentuale di ICD bicamerale è stata del 33% contro il 39% di monocamerale (nel 28% è stato impiantato un ICD con resincronizzazione cardiaca).

Attualmente, il punto critico è se, quando non vi è indicazione alla resincronizzazione cardiaca, debba essere preferito un dispositivo bicamerale in tutti i pazienti, in cui l'atrio possa essere sentito e stimolato, o se debba essere fatta una scelta individuale sulla base dello specifico profilo clinico. I vantaggi teorici di un ICD bicamerale includono una migliore discriminazione fra tachicardie sopraventricolari e ventricolari, un trattamento ottimale delle bradiaritmie associate (persistenti, indotte da farmaci o a sviluppo tardivo), oltre a benefici di tipo antiaritmico ed emodinamico.

Discriminazione tra tachicardie sopraventricolari e ventricolari

La superiorità degli algoritmi di riconoscimento bicamerale su quelli utilizzati negli ICD monocamerale è oggetto di dibattito. Infatti, l'utilizzo dei cosiddetti algoritmi "avanzati" negli ICD monocamerale di terza generazione, quali l'inizio improvviso della tachicardia, la stabilità del ciclo e la larghezza e/o morfologia dell'elettrogramma ventricolare, hanno aumentato significativamente la capacità di discriminazione degli ICD monocamerale.^(2,3) Il punto debole di tali algoritmi "avanzati" è tuttavia rappresentato da una perdita di sensibilità nel riconoscimento di tachicardia ventricolare a fronte di una aumentata specificità.⁽⁴⁾ La caratteristica peculiare degli ICD bicamerale è rappresentata dalla capacità di analizzare l'attività atriale e di confrontarla con quella ventricolare. Studi clinici hanno dimostrato, per gli ICD bicamerale, valori di specificità dell'80-90% combinata con una sensibilità del 100%.⁽⁵⁻⁷⁾ Ciononostante, riconoscimenti inappropriati possono verificarsi, in particolare per alcune aritmie "difficili". Hintringer et al.⁽⁸⁾ hanno valutato la prestazione di quattro diversi algoritmi bicamerale nel riconoscere

un ampio spettro di aritmie. A dispetto di alcune differenze specifiche, la tachicardia giunzionale tipica e atipica, la tachicardia atrio-ventricolare ortodromica e il flutter atriale 1:1 si sono rivelati quadri di difficile riconoscimento per tutti gli algoritmi.

Va sottolineato che il corretto riconoscimento dell'attività atriale sia in ritmo sinusale sia durante tachicardia, così come un adeguato filtro del *far field* ventricolare, rappresentano un punto critico per un corretto funzionamento degli algoritmi bicamerali.

Deisenhofer et al.⁽⁹⁾ in uno studio su 92 pazienti non hanno osservato differenze significative fra ICD monocamerali e bicamerali per quanto riguarda l'erogazione di terapie inappropriate. In realtà in tale studio il 75% delle terapie inappropriate nei pazienti con ICD bicamerale era dovuto a oversensing o undersensing del canale atriale. Questo dato sottolinea l'importanza di un attento posizionamento del catetere atriale in sede di impianto in modo da combinare un'ottima ampiezza del segnale atriale con un adeguato filtro del *far field* ventricolare. È stato riportato che il posizionamento del catetere atriale sulla parete laterale e/o la selezione di elettrocateteri con distanza interelettrodoica breve riducono l'incidenza del *far field*.⁽¹⁰⁾ Problemi di *sensing* possono talvolta comparire a distanza durante il follow-up, anche quando non presenti all'impianto. Una possibile spiegazione di ciò può essere rappresentata dai filtri speciali del canale atriale utilizzati negli ICD, che differiscono profondamente da quelli usati nei pacemaker. Infatti, per un corretto funzionamento degli algoritmi ICD è necessario un monitoraggio continuo dell'attività atriale con periodi di *blanking* molto brevi o assenti. Questo comporta problemi di riconoscimento, specie in presenza di onde atriali di basso voltaggio in corso di fibrillazione atriale o di ampi *far field* indotti dall'attività ventricolare elettroindotta.

Aspetti emodinamici

Un problema emergente nella selezione del dispositivo da impiantare è rappresentato dall'impatto degli ICD mono e bicamerali sui parametri emodinamici. È stato dimostrato che in pazienti con malattia del nodo del seno e/o turbe di conduzione atrio-ventricolare, la stimolazione fisiologica bicamerale sequenziale con intervallo atrio-ventricolare ottimizzato determina van-

taggi emodinamici e un migliore risultato clinico, specie in presenza di scompenso cardiaco.^(11,12) D'altro canto, è stato dimostrato che l'attivazione ventricolare asincrona indotta dalla stimolazione dell'apice ventricolare destro induce un'importante dissincronia inter e/o intraventricolare che può comportare un deterioramento emodinamico e una compromissione del metabolismo miocardio.⁽¹³⁾ Il tempo di contrazione isovolumica e il tempo di rilasciamento isovolumico si allungano con conseguente riduzione critica del tempo di riempimento diastolico e riduzione della portata cardiaca.⁽¹⁴⁾

Lo studio DAVID⁽¹⁵⁾ (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) ha confrontato l'efficacia del pacing bicamerale nei confronti di un pacing VVI di back-up in pazienti con indicazione standard ad ICD ma senza indicazioni al pacing antibradicardico e con frazione di eiezione inferiore a 40%. L'end-point dello studio era un end-point combinato di morte o prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto il gruppo VVI aveva meno eventi (sopravvivenza dal raggiungimento dell'end-point a 1 anno 83.9% *versus* 73.3%, rischio relativo 1.61; intervallo di confidenza al 95% 1.06-2.44, $p \leq 0.03$). Alcune critiche sono state mosse allo studio, in particolare per quanto riguarda la programmazione del braccio bicamerale e la breve durata del follow-up. Infatti, pazienti senza indicazione al pacing hanno ricevuto una programmazione DDDR con intervallo AV breve, che ha comportato un'elevata percentuale di pacing ventricolare destro, non necessario, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Tra i presupposti di tale programmazione vi era la possibilità di ottimizzare la terapia farmacologica e in particolare di incrementare le dosi di β -bloccante. Viceversa, nel follow-up la terapia farmacologica effettivamente prescritta è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

Si può concludere che i dati dello studio DAVID hanno confermato gli effetti deleteri della stimolazione dell'apice ventricolare destro, ma non sono conclusivi nel definire la scelta del dispositivo ottimale. ICD bicamerale, infatti, non significa pacing DDD costante. A tal proposito pochi studi hanno considerato l'impatto clinico globale del tipo di ICD impiantato. Sono attesi a breve i risultati dello studio DATAS (Dual Chamber & Atrial Tachyarrhythmias Adverse Events Study⁽¹⁶⁾) che ha

confrontato ICD mono e bicamerale su un end-point clinico combinato che include mortalità per ogni causa, interventi invasivi, ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, shock inappropriati e tachiaritmie sopraventricolari sostenute sintomatiche.

Fibrillazione atriale in pazienti con ICD

La prevenzione e il trattamento precoce della fibrillazione atriale mediante ICD bicamerale con funzioni antitachicardiche atriali può rappresentare un beneficio aggiuntivo offerto dai dispositivi bicamerale. I pazienti candidati ad ICD mostrano un'alta incidenza di tachiaritmie atriali. È stato riportato che circa il 20% ha aritmie prima dell'impianto e che durante l'intera vita dell'ICD circa il 50% può presentare fibrillazione atriale.⁽¹⁷⁾ La fibrillazione atriale può provocare shock inappropriati,⁽¹⁸⁾ indurre aritmie ventricolari,⁽¹⁹⁾ compromettere l'equilibrio emodinamico e indurre eventi tromboembolici o infarto miocardico acuto, ed è stata associata a una prognosi peggiore.^(20,21) Le funzioni antitachicardiche atriali disponibili in alcuni ICD bicamerale (algoritmi di pacing overdrive e terapie atriali antitachicardiche), si sono dimostrate efficaci nel prevenire ed interrompere gli episodi di tachiaritmia⁽²²⁾ e possono ridurre l'impatto clinico dell'aritmia.⁽²³⁾ La disponibilità dello shock atriale che può essere erogato automaticamente o manualmente (dal medico mediante il programmatore o dal paziente stesso mediante un attivatore) può essere utilizzato in casi selezionati nei quali l'insorgenza della fibrillazione atriale determini un rapido deterioramento clinico.

Prevenzione primaria e secondaria

I criteri per la selezione dell'ICD impiantato in prevenzione primaria sono probabilmente differenti da quelli in prevenzione secondaria. Per tali pazienti un più ampio uso di ICD monocamerale può essere preso in considerazione. Innanzi tutto, la capacità di discriminazione fra aritmie sopraventricolari e ventricolari può essere meno rilevante in pazienti nei quali la programmazione è finalizzata al trattamento della fibrillazione ventricolare o della tachicardia ventricolare

rapida. Inoltre, in considerazione dell'alto numero di pazienti candidati alla prevenzione primaria, l'uso di un dispositivo più semplice e meno costoso, eventualmente con limitate funzioni mirate al trattamento dell'arresto cardiaco, può permettere di trattare un più alto numero di pazienti a parità di risorse disponibili.

Programmazione del dispositivo. Il pacing antitachicardico nel trattamento della tachicardia ventricolare

L'efficacia del pacing antitachicardico nell'interruzione della tachicardia ventricolare è stata testata in numerosi studi clinici che ne hanno dimostrato in maniera consistente un'alta efficacia con limitati effetti sfavorevoli. Le percentuali di successo sono comprese fra il 77% e il 96%. I vantaggi del pacing antitachicardico sono rappresentati da alta efficacia, interruzione rapida della tachicardia ventricolare prima che si determini un deterioramento emodinamico, buona tolleranza (generalmente non è avvertito dal paziente), e riduzione del numero di shock con conseguente miglioramento della qualità di vita e allungamento della durata della batteria. I possibili effetti sfavorevoli del pacing antitachicardico comprendono la non prevedibilità della sua efficacia, quando non testata in laboratorio di elettrofisiologia, il rischio di accelerazione della tachicardia in tachicardia ventricolare rapida o fibrillazione ventricolare, il possibile ritardo di una terapia risolutiva di shock e il rischio di sincope. Il rischio di accelerazione della tachicardia è stato valutato fra lo 0,1% e il 12% ed è più alto in presenza di bassa frazione di eiezione e di tachicardia ventricolare indotta. Il pacing antitachicardico si è dimostrato efficace anche in caso di tachicardia ventricolare rapida.^(24,25) Whalen et al.⁽²⁴⁾ hanno riportato un'efficacia del 77% su 446 episodi di tachicardia ventricolare con un ciclo medio 301 ± 24 ms. Accelerazione della tachicardia si verificava nel 4% e sincope nel 2%. Schaumann et al.⁽²⁶⁾ hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di una terapia empirica nei confronti di una terapia testata in laboratorio in 200 pazienti trattati con tre sequenze di rampa all'81%. Cinquantaquattro pazienti avevano tachicardia ventricolare indotta e terminata dal pacing (gruppo 1), mentre 146 erano non inducibili.

li, oppure la tachicardia indotta non era interrotta dal pacing (gruppo 2). Nel follow-up l'efficacia del pacing antitachicardico su episodi spontanei è stata del 95% nel gruppo 1 e del 90% nel gruppo 2 ($p=n.s.$). Accelerazione della tachicardia si è verificata nel 2.4% e 5.1% rispettivamente ($p=n.s.$). La disponibilità di dati dettagliati memorizzati dal dispositivo su precedenti episodi spontanei trattati consente in ogni caso di ottimizzare l'uso delle terapie di pacing antitachicardico durante il follow-up nel singolo paziente.

Schema riassuntivo

ICD monocamerale (criteri preferenziali)

1. Fibrillazione atriale permanente.
2. Prevenzione primaria.

ICD bicamerale (criteri preferenziali)

1. Pazienti in ritmo sinusale con indicazione al pacing antibradicardico.
2. Prevenzione secondaria.
3. Pazienti con storia di fibrillazione atriale o a rischio di fibrillazione atriale.
4. Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra in cui è necessario ottimizzare il riempimento ventricolare (considerare sedi di stimolazione ventricolare destra alternative o la resincronizzazione cardiaca).

Programmazione

1. Negli ICD monocamerale, programmare una frequenza di stimolazione minima molto bassa e attivare la funzione *rate responsive* solo in caso di effettiva necessità (per evitare il pacing ventricolare destro).
2. Negli ICD bicamerale, favorire la conduzione atrio-ventricolare spontanea programmando un intervallo AV lungo o attivando algoritmi che facilitino la conduzione spontanea (se disponibili).
3. Attivare le terapie di pacing antitachicardico ventricolare in tutti i pazienti secondo criteri empirici e ottimizzarle durante il follow-up sulla base dei dati memorizzati dal dispositivo.
4. Utilizzare una programmazione *shock only* per fibrillazione ventricolare solo in pazienti in prevenzione primaria, in particolare per quelli senza disfunzione ventricolare sinistra.

5. Attivare le terapie atriali (ATP e/o shock), quando disponibili, su valutazione clinica individuale e utilizzando i dati memorizzati dal dispositivo.

Bibliografia

- 1) Jung W and Luderitz B: Should all candidates for ICD therapy receive a dual chamber system? *J Int Card Electrophysiol* 1999;3:203-206.
- 2) Barold HS, Newby KH, Tomassoni G, Kearney M, Brandon J, Natale A: Prospective evaluation of new and old criteria to discriminate between supraventricular and ventricular tachycardia in implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1347-55.
- 3) Swerdlow CD, Chen PS, Kass RM, Allard JR, Peter CT: Discrimination of ventricular tachycardia from sinus tachycardia and atrial fibrillation in a tiered-therapy cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1342-55.
- 4) Neuzner J, Pitschner HF, Schlepper: Programmable VT detection enhancements in implantable cardioverter defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:539-47.
- 5) Sadoul N, Jung W, Jordaens L, et al.: Diagnostic performance of a dual-chamber cardioverter defibrillator programmed with nominal settings: a European prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:25-32.
- 6) Wilkoff BL, Kuhlkamp V, Volosin K, et al.: Critical analysis of dual chamber implantable cardioverter defibrillator arrhythmia detection. Results and technical considerations. *Circulation* 2001;103:381-386.
- 7) Korte T, Jung W, Wolpert C, et al.: A new classification algorithm for discrimination of ventricular from supraventricular tachycardia in a dual chamber implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:70-3.
- 8) Hintringer F, Schwarzacher S, Eibl G, Pachinger O: Inappropriate detection of supraventricular arrhythmias by implantable dual chamber defibrillators: a comparison of four different algorithms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:835-841.
- 9) Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G, et al.: Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillator in reducing inappropriate therapies? A randomized, prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:134-42.
- 10) Weretka S, Becker R, Hilbel T, et al.: Far-field R wave oversensing in a dual chamber arrhythmia management device: predisposing factors and practical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1240-6.
- 11) Hesselton AB, Parsonnet V, Bernstein AD, Bonavita GJ: Deleterious effect of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: The hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1542-1549.
- 12) Frielingsdorf J, Deseo T, Gerber AE, Bertel O: A comparison of quality-of-life in patients with dual chamber pacemakers and individually programmed atrio-ventricular delays. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1147-1154.
- 13) Harper GR, Pina IL, Kutalek SP: Intrinsic conduction maximizes cardiopulmonary performance in patients with dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1787-1791.

- 14) Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al.: Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001;142:881-896.
- 15) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.: The DAVID Trial Investigators: Dual chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
- 16) Quesada A, Almendral J, Arribas F, et al.: on behalf of DATAS investigators. The DATAS rationale and design: A controlled, randomized trial assessing the clinical benefit of the dual chamber (DDED) defibrillator. *Europace* 2004;6:142-50.
- 17) Schmitt C, Montero M, Melichercik J: Significance of supraventricular tachyarrhythmias in patients with implanted pacing cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;17:295-302.
- 18) Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE: Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1667-73.
- 19) Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Schwartzman D, Preminger M: Benefits and lessons learned from stored electrogram information in implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:832-51.
- 20) Pinski SL, Yao Q, Epstein AE, et al.: Determinants of outcome in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: the antiarrhythmic versus implantable defibrillators (AVID) study registry. *Am Heart J* 2000;139:804-813.
- 21) Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB: Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-234.
- 22) Ricci R, Pignatelli C, Disertori M, et al.: Efficacy of a dual chamber defibrillator with atrial antitachycardia functions in treating spontaneous atrial tachyarrhythmias in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 2002;23:1471-1479.
- 23) Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, et al.: for the Worldwide Jewel AF Investigators: Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001;104:1023-1028.
- 24) Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, et al.: Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:796-801.
- 25) Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al.; PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596.
- 26) Schaumann A, von zur Muhlen F, Herse B, Gonska BD, Kreuzer H: Empirical versus tested antitachycardia pacing in implantable cardioverter defibrillators. A prospective study including 200 patients. *Circulation* 1998;97:66-74.