

Lo studio PACE

Maria Grazia Bongiorno¹, Pietro Delise²

¹U.O. di Malattie Cardiovascolari 2, Ospedali Riuniti Santa Chiara, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa,
²U.O. di Cardiologia, Ospedale di Conegliano (TV)

(G Ital Cardiol 2010; 11 (7-8): 537-539)

Background. Studi osservazionali suggeriscono che la stimolazione convenzionale apicale ventricolare destra possa avere degli effetti deleteri sulla funzione ventricolare sinistra. Scopo di questo studio è stato valutare se la stimolazione biventricolare sia superiore alla stimolazione apicale ventricolare destra nel prevenire il deterioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra e il rimodellamento cardiaco in pazienti bradicardici con normali valori di frazione di eiezione.

Metodi. In questo studio multicentrico, prospettico e in doppio cieco, 177 pazienti portatori di pacemaker biventricolare sono stati randomizzati a stimolazione ventricolare (n = 89) o stimolazione apicale destra (n = 88). Gli endpoint primari erano rappresentati dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra e dal volume telesistolico ventricolare sinistro a 12 mesi.

Risultati. A 12 mesi, la frazione di eiezione media è risultata significativamente ridotta nel gruppo sottoposto a stimolazione ventricolare destra rispetto a quello sottoposto a stimolazione biventricolare (54.8 ± 9.1 vs $62.2 \pm 7.0\%$, $p < 0.001$), con una differenza assoluta in punti percentuali di 7.4, mentre il volume telesistolico ventricolare sinistro è risultato significativamente più elevato nel gruppo sottoposto a stimolazione ventricolare destra rispetto a quello sottoposto a stimolazione biventricolare (35.7 ± 16.3 vs 27.6 ± 10.4 ml, $p < 0.001$), con una differenza relativa tra i due gruppi rispetto alla base del 25% ($p < 0.001$). Gli effetti negativi della stimolazione apicale destra si sono riscontrati in sottogruppi predefiniti, compresi i pazienti con e senza preesistente disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Otto pazienti del gruppo sottoposto a stimolazione ventricolare destra (9%) e un paziente del gruppo sottoposto a stimolazione biventricolare (1%) hanno mostrato valori di frazione di eiezione $< 45\%$ ($p = 0.02$). Si è verificato un solo evento fatale nel gruppo stimolazione destra; 6 pazienti del gruppo stimolazione destra e 5 pazienti del gruppo stimolazione biventricolare sono stati ricoverati per scompenso cardiaco ($p = 0.74$).

Conclusioni. In pazienti con normale funzione sistolica, la stimolazione convenzionale apicale ventricolare destra ha provocato rimodellamento ventricolare sinistro ed un deterioramento della frazione di eiezione, effetti che non sono stati riscontrati nei pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare. [N Engl J Med 2009; 361: 2123-34]

© 2010 AIM Publishing Srl

Il punto di vista di Maria Grazia Bongiorno

All'interno dell'articolo in questione, Yu et al.¹ presentano i risultati dello studio PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement), un trial multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco, disegnato per determinare se la stimolazione cardiaca elettrica biventricolare (BiV) risulti superiore alla stimolazione ventricolare destra apicale (RVP) nel prevenire l'insorgenza di rimodellamento cardiaco (disfunzione sistolica e dilatazione ventricolare sinistra), in soggetti sostanzialmente privi di cardiopatia strutturale [frazione di eiezione (FE) $> 45\%$] e con indicazioni convenzionali al pacing antibradicardico (malattia del nodo del seno e blocco atrioventricolare di grado avanzato). In merito ai risultati, gli autori hanno osservato una riduzione assoluta significativa del 6.7% della FE ventricolare sinistra associata ad un incremento relativo del 25% del volume telesistolico nel gruppo RVP (end-

point primari) ma non nel gruppo BiV, senza significative differenze relativamente alla qualità di vita, capacità funzionale e ospedalizzazioni (endpoint secondari).

Sebbene gli affetti avversi della RVP sul ventricolo sinistro fossero già stati descritti alcuni decenni or sono², soltanto negli ultimi anni si sono progressivamente raccolte evidenze relative al potenziale rischio di sviluppare progressivamente disfunzione ventricolare sinistra ed insufficienza cardiaca in pazienti con indicazioni alla stimolazione cardiaca convenzionale. Nel MOST (Mode Selection Trial) la RVP si dimostrava in grado di incrementare il rischio di insorgenza di scompenso cardiaco in pazienti con malattia del nodo del seno³. Lo studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) dimostrò perfino un incremento dell'endpoint combinato (morte od ospedalizzazione per scompenso) in pazienti con FE $< 40\%$ sottoposti a RVP⁴. In linea con tali evidenze, una recente analisi retrospettiva a lungo termine in soggetti giova-

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Grazia Bongiorno

U.O. di Malattie Cardiovascolari 2
Ospedali Riuniti Santa Chiara
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Via Roma, 67
56126 Pisa
E-mail: m.g.bongiorno@med.unipi.it

Dr. Pietro Delise

U.O. di Cardiologia
Ospedale di Conegliano
Via Brigata Bisagno, 4
31015 Conegliano (TV)
E-mail:
pietro.delise@ulss7.it

ni sottoposti a RVP per blocchi congeniti di grado avanzato, ha confermato il progressivo deterioramento della funzione ventricolare sinistra⁵. Ad oggi, tali evidenze costituiscono la base scientifica secondo cui si raccomanda di minimizzare la RVP nei portatori di pacemaker/defibrillatore, compatibilmente alle esigenze del paziente⁶.

I risultati promettenti dell'*upgrading* a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-RVP^{7,8} hanno suggerito la possibilità che pazienti con disfunzione ventricolare sinistra da moderata a severa e indicazione convenzionale a RVP, potessero beneficiare in prima istanza della CRT. Diversi studi osservazionali e trial randomizzati sono stati condotti in tale ottica, con risultati tuttavia non completamente concordi. Sebbene infatti da alcuni trial sia emerso un effetto positivo della BiV in termini di miglioramento della capacità funzionale^{9,10}, altri hanno dimostrato soltanto un beneficio modesto^{11,12} o assente¹³.

In tale ottica, il primo dato robusto che emerge dallo studio di Yu et al.¹ è la conferma prospettica di un dato già descritto in letteratura nei pazienti sottoposti a RVP, cioè il ruolo potenzialmente sfavorevole del pacing apicale destro antibradicardico nel contribuire al deterioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra. Tale evidenza viene ora confermata in uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato, in soggetti con FE conservata e dopo un intervallo di pacing relativamente breve (12 mesi). Infatti, come è noto, nei pazienti sottoposti a stimolazione cardiaca la funzione cardiaca dipende essenzialmente da tre fattori: la competenza cronotropa, il sincronismo atrio-ventricolare e la sequenza di attivazione ventricolare. Sebbene la stimolazione cardiaca bicamerale apicale destra sia in grado di correggere i primi due fattori, rispetto all'attivazione fisiologica, determina la perdita di una contrazione cardiaca biventricolare coordinata (dissinergia meccanica inter- ed intraventricolare). L'alterata funzione sistodiastolica si traduce pertanto in aumentato consumo di ossigeno, incremento della domanda metabolica e riduzione dell'efficienza mecano-energetica, che, se protratta, determina significative alterazioni morfologiche (ipertrofia e dilatazione) e funzionali (deterioramento della funzione ventricolare sinistra). Partendo da queste premesse, negli ultimi anni si sono accumulate evidenze relativamente ai potenziali benefici della BiV nel prevenire il deterioramento della funzione cardiaca in modelli animali ed in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di grado variabile¹⁴. In tale ottica, lo studio PACE aggiunge un dato prospettico estremamente significativo, confermando come la BiV, rispetto alla RVP, sia in grado di prevenire il deterioramento della funzione ventricolare anche nei soggetti con FE conservata. A 12 mesi infatti un solo paziente (1%) del gruppo BiV presentava una riduzione della FE <45%, in confronto a 9 pazienti (9%) del gruppo RVP. Sebbene la numerosità del campione in esame sia piuttosto esigua (177 pazienti) e la riduzione assoluta della FE contenuta (6%) in assenza di modificazioni della capacità funzionale, è necessario considerare tali dati alla luce della potenza dello studio (endpoint primari ecocardiografici e non clinici) e del relativamente breve follow-up (12 mesi).

Sebbene lo studio in questione non possa essere considerato sufficiente per modificare sensibilmente la nostra pratica clinica quotidiana nei pazienti con FE conservata e indicazio-

ne alla RVP antibradicardica, alla luce di tali dati è ragionevole supporre che la BiV possa essere in grado di contenere la dissinergia inter- ed intraventricolare, prevenendo in tal modo il potenziale deterioramento cardiaco morfo-funzionale.

In attesa dei risultati del trial BioPace (Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization)¹⁵, il cui compito sarà quello di dimostrare se la CRT sia in grado di offrire beneficio in termini di morbilità e mortalità rispetto alla RVP, il compito futuro dell'aritmiologia interventistica sarà quello di identificare i fattori predittivi necessari per individuare i soggetti potenzialmente vulnerabili al deterioramento.

Bibliografia

1. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123-34.
2. Wiggers CJ. The muscle reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-78.
3. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al; Mode Selection Trial 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: 2932-7.
4. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator 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.
5. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004; 110: 3766-72.
6. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
7. 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.
8. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 (Suppl 1): S23-S30.
9. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927-37.
10. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1160-5.
11. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al; Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 712-22.
12. 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.

13. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace* 2008; 10: 314-20.
14. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 764-76.
15. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, et al; BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the "Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)" study. *Europace* 2006; 8: 629-35.

Il punto di vista di Pietro Delise

La stimolazione ventricolare destra ottenuta con i pacemaker convenzionali determina un asincronismo di attivazione del ventricolo sinistro che si riflette sulla sua funzione di pompa. Esistono sufficienti evidenze scientifiche¹⁻⁴ che dimostrano gli effetti negativi di tale fenomeno in pazienti con frazione di eiezione (FE) depressa nei quali può aumentare la propensione allo scompenso cardiaco, le ospedalizzazioni e la mortalità. In tali casi il problema può essere superato impiegando un pacemaker biventricolare.

Il trial PACE⁵ affronta il problema dei possibili effetti negativi del pacing ventricolare destro in soggetti con funzione di pompa normale. Il trial inoltre si prefigge di verificare se la stimolazione biventricolare sia in grado di prevenire tali effetti. Il lavoro è stato condotto in soggetti con indicazione al pacemaker per bradicardia, assegnandoli in modo randomizzato al pacemaker bicamerale convenzionale o al pacemaker biventricolare. Lo studio dimostra che la stimolazione ventricolare destra tende a ridurre la FE anche in soggetti con normale funzione di pompa mentre la stimolazione biventricolare non ha questa conseguenza. Nelle conclusioni gli autori non si sbilanciano a suggerire in questi pazienti un uso estensivo del pacemaker biventricolare, ma lasciano trasparire questo messaggio in modo subliminale.

Lo studio presenta diverse limitazioni. Innanzitutto la selezione dei pazienti è discutibile. Infatti sono stati arruolati sia pazienti con malattia del nodo del seno che con blocco atrioventricolare e di regola con QRS stretto. In particolare i pazienti con malattia del nodo del seno erano il 38% e il 45% nei due gruppi con impianto di pacemaker convenzionale e biventricolare rispettivamente.

In sostanza lo studio ha un disegno che forza i comportamenti usuali nella pratica clinica. Non si capisce infatti l'utilità di stimolare i ventricoli nei soggetti con disfunzione sinusale isolata. Come è ben noto in questi casi si possono ottenere ottimi risultati impiegando pacemaker che consentono di stimolare solo gli atri pur avendo un *backup* ventricolare (ad es. pacemaker MVP o Safe-R)⁶. Inoltre nei pazienti con blocco atrioventricolare definito "avanzato" non è specificato se si trattava di blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, parossistici o cronici. Poiché la durata del QRS in media era <110 ms, viene da pensare a blocchi nodali di secondo grado probabilmente parossistici. Anche in questo caso quindi ci si chiede quale potesse essere l'utilità di una stimolazione ventricolare costante.

Lo studio non riporta la percentuale di stimolazione ventricolare, ma considerata la *lower rate* programmata a 60/min, è immaginabile che fosse molto elevata.

Il trial, come già detto, dimostra che l'asincronismo di attivazione del ventricolo sinistro, indotto dalla stimolazione ventricolare destra, riduce la funzione di pompa anche quando questa di base è normale. Tale effetto tuttavia, per quanto statisticamente significativo, è relativamente modesto dato che la FE è passata in media da 61% a 55%.

I riflessi clinici poi sono stati scarsamente rilevanti. La qualità della vita e la capacità funzionale non sono peggiorate e nessun paziente è andato incontro a scompenso cardiaco. Infine non è stato registrato nessun riflesso sulla mortalità.

Gli autori sottolineano che il 9% dei pazienti con pacemaker convenzionale ha subito una riduzione della FE sotto il 45% contro l'1% del gruppo con pacemaker biventricolare. Essi tuttavia non specificano la FE media in questo sottogruppo né in condizioni basali né a distanza. Né cercano di individuare eventuali fattori predisponenti. Ne deriva incertezza nel valutare questo dato e qualche dubbio sulla sua reale significatività.

In conclusione, il lavoro porta nuove informazioni sugli effetti negativi della stimolazione ventricolare destra anche in soggetti con FE normale. Questo effetto viene evitato impiegando il pacemaker biventricolare.

Le implicazioni cliniche di questa osservazione risultano scarse ai fini del possibile ampliamento delle indicazioni al pacemaker biventricolare in alternativa al pacemaker convenzionale. Pesano su questo fatto la maggiore complessità di impianto, le più frequenti complicanze e i maggiori costi del pacemaker biventricolare che non controbilanciano la lieve riduzione della FE determinata dal pacemaker convenzionale. In particolare nei soggetti con malattia del nodo del seno isolata, in cui esistono valide alternative, l'indicazione al pacemaker biventricolare appare improponibile.

Bibliografia

1. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator 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.
2. O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Jones PG, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005; 95: 771-3.
3. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927-37.
4. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1634-41.
5. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123-34.
6. Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW, et al; Medtronic Enrhythm Clinical Study Investigators. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacin Clin Electrophysiol* 2006; 29: 697-705.