- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.109 Fri, 19 Apr 2024, 04:32:37

PROTOCOLLI DI STUDIO

Tachiaritmie atriali e ottimizzazione del ritardo AV: protocollo dello studio MATE

Gianni Gasparini, Pietro Armigliato,[1] Antonio Raviele, Alfredo Vicentini,[2] Massimo Guerriero[3]

G Ital Aritmol Cardiostim 2003;2:86-90

U.O. Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre, Venezia

[1]Dip. Sviluppo Clinico Sorin Biomedica CRM, Saluggia, Vercelli

[2]U.O. Cardiologia, P.O. ASL 22 Peschiera (VR)

[3]Dipartimento di Statistica, Università degli Studi, Verona

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente con un'incidenza dell'8% nella popolazione al di sopra dei 65 anni; essa è causa, nel mondo occidentale, del 3,5% di tutti i ricoveri ospedalieri. È associata a un elevato rischio di stroke e a un aumento della mortalità (Framingham Heart Study) con alti costi sanitari e sociali. Pertanto il controllo dell'aritmia viene considerato parte di una strategia socialmente utile.

La terapia farmacologica per la prevenzione della FA si è dimostrata insufficiente con un'elevata percentuale di recidive a 1 anno. Si è quindi cercato di affiancare alla terapia farmacologica una strategia non farmacologica per la prevenzione e la terapia della FA:

- Terapie preventive basate sull'elettrostimolazione quali l'utilizzo di diversi siti di stimolazione atriale (stimolazione atriale multisito) e/o l'uso di algoritmi di pacing dedicati (overpacing atriale, soppressione della pausa post-extrasistolica, ecc.); l'utilità di tali terapie preventive è tuttora oggetto di controversia.
- II defibrillatore atriale impiantabile che ha lo scopo di interrompere gli episodi di FA una volta emersi; la pronta terminazione dell'aritmia ridurrebbe il rischio di ricorrenza di FA e il rischio di eventi tromboembolici. La percezione dolorosa dello shock ne limita fortemente l'uso.
- Interventi chirurgici (tecnica di Maze o interventi similari) o procedure di ablazione con radiofrequenza sembrano garantire spesso il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale. Tuttavia, non è ancora completamente chiarito quali siano i candidati a queste procedure. Inoltre, se il tasso di successo in acuto viene riportato elevato in letteratura, non sono ancora noti gli esiti a lungo termine di queste procedure e non sono del tutto trascurabili le complicanze correlate.

Studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che nei pazienti con disfunzione del nodo del seno sottoposti a impianto di pacemaker (PM) il pacing monocamerale atriale AAI(R) e il pacing bicamerale DDD(R) sono entrambi superiori al pacing monocamerale ventricolare VVI(R) nella prevenzione delle aritmie atriali (AA). Nell'ambito poi della stimolazione atriale il pacing in seno coronarico e il pacing bifocale fra atrio destro alto e ostio del seno coronarico sembra essere di qualche beneficio in casistiche selezionate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.109 Fri, 19 Apr 2024, 04:32:37

È stato ipotizzato che l'ottimizzazione del sincronismo atrioventricolare possa ridurre il burden di AA in pazienti con frequenti episodi aritmici. A questo proposito uno studio pilota su 13 pazienti portatori di PM con AA ha rilevato una chiara riduzione del numero e della durata totale degli episodi tachiaritmici atriali dopo ottimizzazione dell'intervallo AV, nei confronti di uno stesso periodo di osservazione con un intervallo AV nominale, indipendentemente dall'attivazione di altri algoritmi di prevenzione della FA.

Tutti gli studi di valutazione della stimolazione cardiaca nella prevenzione delle AA utilizzano i contatori di cambio di modo per valutare l'efficacia del trattamento.

Lo stimolatore ELECT D utilizza un nuovo algoritmo per il cambio di modo automatico, basato sulla variabilità della Frequenza Cardiaca (HRV) del paziente tramite il parametro PNN50, che è calcolato come percentuale degli eventi atriali spontanei il cui periodo differisce dal precedente di almeno 50 ms. II PNN50 è utilizzato dall'algoritmo per calcolare la Fascia di Variazione della frequenza spontanea, considerata fisiologica nelle diverse situazioni di vita quotidiana, basata sull'HRV del paziente (per es., un HRV tipicamente ampio, determina una larga Fascia di Variazione).

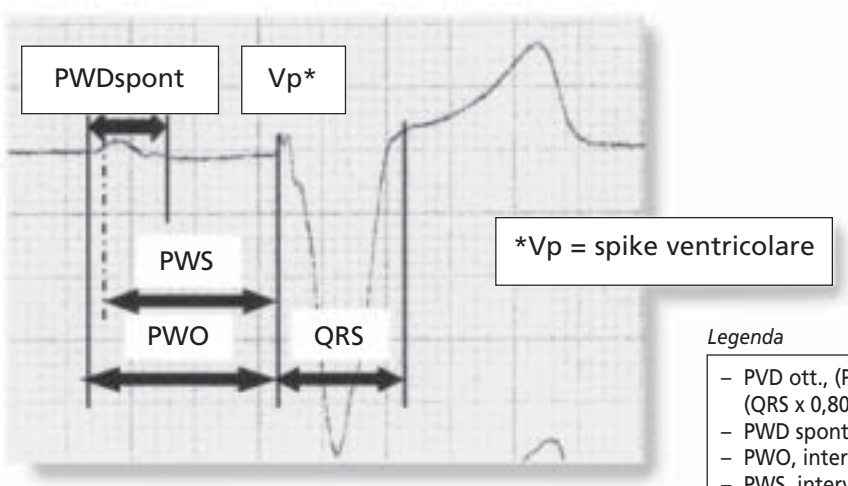
L'attività atriale spontanea è confrontata, battito-battito, con la massima variazione ammessa, classificando ciascun evento come normale o anormale, e riconoscendo quindi situazioni di tachicardia atriale, episodi di fibrillazione o flutter atriale e contrazioni atriali premature.

Un ritmo atriale che supera le variazioni permesse causerà una commutazione in modo VDI e una progressiva diminuzione della frequenza di stimolazione ventricolare verso la frequenza base, seguendo la pendenza di fall-back programmata.

II ritorno nel modo atrio-guidato avviene quando il ritmo atriale torna sotto la frequenza di commutazione, con un aumento progressivo della frequenza di stimolazione ventricolare per raggiungere la frequenza atriale senza brusche variazioni.

L'obiettivo dello studio MATE (Management of Atrial Tachiarrhythmia Events) è quello di valutare se, su una popolazione statisticamente idonea di pazienti che necessitano di una stimolazione bicamerale secondo le attuali linee guida ACC/AHA, l'ottimizzazione del ritardo AV (AVD) determina, in caso di AA, una riduzione significativa della loro occorrenza.

L'AVD è un parametro programmabile nei pacemaker bicamerali che controlla 2 funzioni: il sincroni-



Legenda

- PVD ott., (PWD spont x 0,90) – (PWO-PWS) + 160 – (QRS x 0,80).
- PWD spont, durata onda P.
- PWO, intervallo tra inizio onda P e spike ventricolare.
- PWS, intervallo tra sensing dell'onda P e spike ventricolare.
- QRS, durata QRS.
- 160 ms, numero fisso (espressione della durata dell'onda A all'ECO per Default).

FIGURA 1 Parametri elettrocardiografici per la determinazione dell'AVDO secondo Funck.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.109 Fri, 19 Apr 2024, 04:32:37

TABELLA I

	Status della conduzione AV	AVD ottimale
Gruppo 1	Normale e fisiologica con un Intervallo PR ≤220 ms	AVDO = un AVD che preservi una normale sequenza di attivazione ventricolare spontanea
Gruppo 2	Anomala e Non-fisiologica con un Intervallo PR >220 ms	AVDO = ***PVD ott.** + (durata onda-$p_{stimolata}$ – durata onda-$p_{spontanea}$ **(Formula di Funck)**

smo AV e la sequenza di attivazione ventricolare. Come ottenere l'AVD ottimale (AVDO) non è espressamente definito in letteratura. Attualmente l'ottimizzazione dell'AVD viene per lo più ottenuta mediante l'ecocardiografia. Nello studio in oggetto proponiamo di utilizzare la formula elettrocardiografica del Dr. Funck (Figura 1). L'ottimizzazione dell'AVD dipenderà dallo status della conduzione AV spontanea (Tabella 1):

L'effetto della diversa programmazione dell'AVD rimane ad oggi non ben esplorato e non ben documentato. Risultati preliminari suggeriscono che il pacing DDD(R) con AVDO sia efficace quanto il pacing AAI(R) in pazienti selezionati.

Obiettivi dello studio

Lo studio intende dimostrare che con un AVD ottimale (AVDO) si riduce significamente l'occorrenza delle AA.

Disegno dello studio

II presente protocollo è di uno studio multicentrico nazionale, prospettico, randomizzato, con 5 bracci in single-blind.

Tutti i pazienti includibili verranno seguiti per 7 mesi.

L'inclusione del paziente dovrebbe avvenire entro 1 mese dall'impianto del PM.

II disegno dello studio prevede 2 fasi distinte:

- FASE 1 (1 mese [±1 mese]): Diagnosi di AA. Un mese dopo l'impianto dello stimolatore cardiaco si andrà a verificare mediante interrogazione del PM se vi sono stati almeno 50 cambi di modo (HRV Mode Switching) per decidere la randomizzazione della FASE 2.
- FASE 2 (2 periodi di 3 mesi [±1 mese] ciascuno): Valutazione della programmazione "ottimizzata" in confronto a una programmazione standard (valori nominali di AVD e della frequenza di base).

Per poter valutare lo "specifico" effetto preventivo delle programmazioni ottimali, solo i pazienti che presentano AA durante la fase diagnostica verranno randomizzati. Poiché abbiamo definito 2 diversi AVDO secondo lo status della conduzione AV spontanea (Tabella 1), 2 diverse popolazioni saranno randomizzate indipendentemente in 2 bracci: programmazione ottimale versus programmazione standard.

Pazienti che non presentino AA durante la fase diagnostica non saranno randomizzati, ma seguiti in modo longitudinale con programmazione standard bicamerale (Figura 3).

Tutte le valutazioni fatte sulla "quantità" di AA sono eseguite a partire dalle memorie Holter interne del PM Elect D. Agli scopi dello studio, un'AA è definita come: "Un'anomalia sintomatica o asintomatica del ritmo atriale tale da indurre un mode switch (MS)".

La durata della fase di inclusione è pianificata protrarsi per 1 anno dall'inizio dello studio, ma dipende in modo importante dalla percentuale di pazienti che soddisfano i criteri di randomizzazione (popolazione che contribuisce alla valutazione degli obiettivi primari).

Criteri d'inclusione

I pazienti debbono presentare i seguenti criteri d'inclusione:

- Pazienti impiantati con PM Elect D, per almeno un'indicazione genericamente accettata al pacing bicamerale DDD, in conformità alle correnti linee guida ACC/AHA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.109 Fri, 19 Apr 2024, 04:32:37

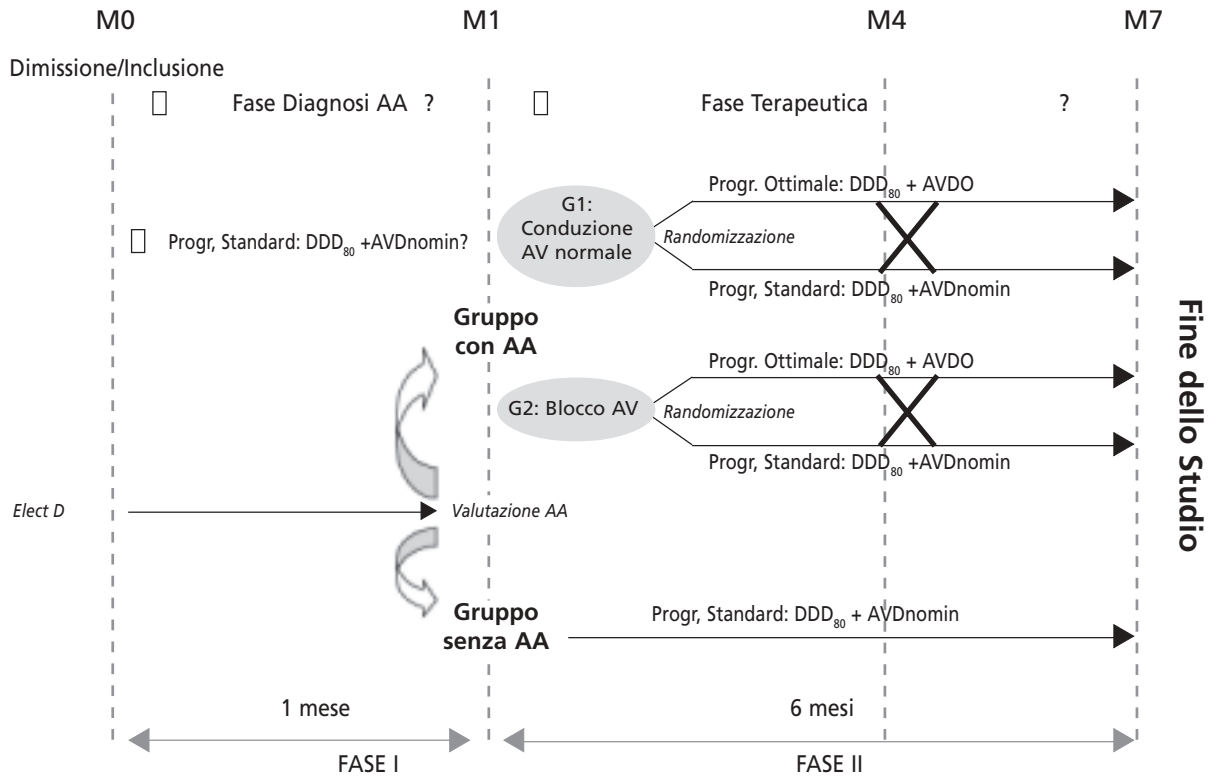


FIGURA 1 Flow-chart dello studio

Criteri d'esclusione/controindicazioni

I pazienti non debbono presentare alcun criterio d'esclusione fra i seguenti:

- Non in grado di comprendere gli obiettivi dello studio e le procedure
- Paziente che rifiuta di cooperare
- Incluso in altro programma di sperimentazione clinica
- Minore età
- Paziente con condizione clinica fra le seguenti:
  - Tachiaritmie ventricolari sostenute
  - Cardiomiopatia avanzata (classe NYHA IV)
  - Infarto del miocardio nell'ultimo mese
  - Chirurgia cardiaca nell'ultimo mese
  - Stenosi aortica severa
  - Angina pectoris instabile
  - Aritmia atriale permanente

Criteri di randomizzazione

Solo i pazienti che presentano AA durante la FASE 1 verranno randomizzati. Alla fine della FASE 1, i pazienti verranno valutati secondo il numero di Mode Switching:

- Chi fra i pazienti soddisferà i seguenti criteri, verrà randomizzato:
  - Numero di MS >50
- Chi fra i pazienti non soddisfa questi criteri verrà seguito in modo longitudinale (parallelo) con la programmazione standard.

Terapia farmacologica antiaritmica e co-terapie

La terapia farmacologica antiaritmica deve essere stabilizzata all'inizio della FASE 1 (un periodo di 1 mese è richiesto per stabilizzare qualsiasi antiaritmico, eccetto per l'amiodarone che richiede 2 mesi).

II regime farmacologico non dovrebbe essere modificato durante la FASE 2 del follow-up. Sono consentite soltanto terapie applicate su base temporanea (ad es. la cardioversione con farmaci), cercando di evitare l'amiodarone ove possibile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.109 Fri, 19 Apr 2024, 04:32:37

CENTRI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Dr. Raviele	Ospedale Umberto I	Mestre (VE)
Dr. Vicentini	Clinica Pederzoli P.O. ASL 22	Peschiera del Garda (VR)
Dr. Capucci	Ospedale Civile	Piacenza
Dr. Proclemer	Azienda Ospedaliera Reg.	Udine
Dr. Verlato	Ospedale Civile P. Cosma	Camposampiero (PD)
Dr. Delise	Ospedale Civile	Conegliano Veneto (TV)
Dr. Neri	Ospedale Civile Curretta	Montebelluna (Tv)
Dr. Cazzin	Ospedale Civile	Portogruaro (VE)
Dr. Molon	Ospedale S. Cuore	Negrar (VR)
Dr. Alboni	Ospedale Civile	Cento (FE)
Dr. Ravazzi	Ospedale S. Antonio e Biagio	Alessandria
Dr.ssa Boffa	Ospedale Civile	Acqui Terme (AL)
Dr. Boriani	Policlinico S. Orsola Malpighi	Bologna
Dr. Ricci	Ospedale B. Ramazzini	Carpi (MO)
Dr. Melandri	Ospedale Civile	Sassuolo (MO)
Dr. Cervellati	Ospedale Civile	Imola (BO)
Dr. Menozzi	Arcispedale S.M.N.	Reggio Emilia
Dr. Freggiaro	Ospedali Riuniti	Tortona (AL)
Dr. Rognoni	Ospedale Civile	Borgoseia (VC)
Dr. Gronda	Ospedale S. Andrea	Vercelli
Dr. Zaccone	Ospedale Civile	Novi Ligure (AL)
Dr. Carboni	Azienda Ospedaliera	Parma
Dr. Bastoni	Ospedale Civile	Fidenza (PR)
Dr. Sartori	Ospedale S. Martino	Genova
Dr. Curnis	Spedali Civili	Brescia
	Ospedale Civile	Paderno D. (BS)
Dr. Bonomi	Ospedale Civile	Ome
Dr. Gentilini	Ospedale Civile	Chiari (BS)
Dr. Cerisano	Ospedale S. Maria Novella	Firenze
Dr. Colonna	Ospedale S. Pietro	Roma
Dr. Reggiani	Ospedale Carlo Poma	Mantova
Dr. Chiodi	Ospedale S. M. Annunciata	Firenze
Dr. Paolino	Ospedale Sacco	Milano
Dr. Tuccillo/Muto	Ospedale Loreto Mare	Napoli
Dr. Giasi	Ospedale Nuovo Pellegrino	Napoli
Dr. De Simone	Ospedale Civile	Cesena
Dr. Di Sabatino	Ospedale Civile	Guglianova
Dr. Ciampini	Ospedale Civile	Atri
Dr. Speca	Ospedale Civile	Teramo

FIGURA 2

Dimensioni del campione e metodologia statistica

La dimensione campionaria minima, affinché gli stimatori e le statistiche possano prescindere dalla forma della popolazione dalla quale viene estratto il campione, deve essere pari a 248 unità.

Questo è giustificato dal fatto che sembra ragionevole attendersi che circa il 50% dei pazienti (124 unità) presenti episodi di AA dopo la FASE 1.

Indirizzo per la corrispondenza

Gianni Gasparini
U.O. Cardiologia
Ospedale Umberto I
Via Circonvallazione, 50
30175 Mestre
Tel.: 041/2607201
Fax: 041/2607235
E-mail: g-gasparini2000@yahoo.it