- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57

"L'INDUSTRIA INFORMA"

Studi clinici sullo scompenso

Le proposte di St. Jude Medical

Paolo Silvestri, Tiziana Guidotto, Enrico Romano

G Ital Aritmol Cardiostim 2004;1:46-51

Clinical Department, St. Jude Medical Italia S.p.A.

Biopace – Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization

Introduzione

Lo studio Biopace è nato da un'idea del Dr. Funck di Marburg e del Prof. Blanck di Brest con l'intenzione di verificare se i benefici della stimolazione biventricolare, dimostrati già in numerosi studi su pazienti scompensati, si possano estendere anche a quei pazienti destinati all'impianto di uno stimolatore ventricolare standard e senza le indicazioni classiche alla resincronizzazione cardiaca. Già in passato, grazie agli studi condotti da Tse (1997, 2002), si era avvertita la possibilità che la stimolazione dall'apice del ventricolo destro potesse portare, oltre a una conduzione innaturale dell'impulso elettrico, anche a difetti di perfusione miocardica o ad anor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57

malità nei movimenti della parete. Altri studi hanno avanzato l'ipotesi che la stimolazione destra potesse avere una correlazione negativa con la variazione di LVEF (Schwaab et al., 1999) rispetto invece a una stimolazione dal setto del ventricolo destro. Nello studio DAVID (Dual-chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients with an Implantable Defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) (Wilkoff BL et al., 2002) si è dimostrato che la stimolazione DDD, rispetto al back up VVI negli ICD, non offriva alcun vantaggio clinico ai pazienti senza necessità di stimolazione permanente e poteva essere addirittura dannosa, aumentando il rischio di morte o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. In questo contesto si pone lo studio clinico Biopace che vuole valutare i benefici della stimolazione biventricolare in quei pazienti candidati all'impianto di elettrodo ventricolare destro, secondo le attuali linee guida, andando a studiare la sopravvivenza a 4 anni dall'impianto e il miglioramento delle capacità funzionali, in un confronto tra un gruppo di controllo con impianto di pacemaker convenzionale e un gruppo di terapia con pacemaker biventricolare.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario dello studio è di verificare se pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare secondo le linee guida, qualsiasi durata del QRS e qualsiasi LVEF, possano beneficiare della stimolazione biventricolare in termini di miglioramento della prognosi, miglioramento delle capacità funzionali e del punteggio nel questionario sulla Qualità della Vita (QoL).

Obiettivi secondari

- Capacità funzionali misurate come la distanza percorsa nel test dei 6 minuti 12 mesi dopo l'impianto.
- Stato di salute misurato attraverso il questionario *Minnesota Living with Heart Failure* 12 mesi dopo l'impianto.
- Frequenza e durata delle ospedalizzazioni causate dal peggioramento dello scompenso.
- Frequenza e durata delle ospedalizzazioni causate da problemi cardiovascolari.
- Frequenza e durata delle ospedalizzazioni per qualsiasi motivo.
- Struttura e funzione cardiaca (analisi ecocardiografica in base ai valori ottenuti dal laboratorio eco):
  a) diametri ventricolari telediastolici e telesistolici;
  b) frazione di eiezione ventricolare sinistra;
  c) dimensioni atriali sinistre;
  d) entità del rigurgito mitralico e tricuspidalico;
  e) pressione arteriosa polmonare sistolica;
  f) delay meccanici inter- e intraventricolari.

Eventi avversi correlati a:
a) procedura di impianto;
b) catetere ventricolare sinistro;
c) tutti i cateteri:
- successo all'impianto del catetere ventricolare sinistro (SJM);
- fibrillazione atriale cronica (definita come rilevamento di FA in due visite consecutive attraverso l'ECG).

Disegno dello studio

Lo studio sarà condotto come una valutazione in singolo cieco, internazionale, multicentrica, prospettica, randomizzata, con due gruppi paralleli. Nell'intento di esaminare l'efficacia della stimolazione biventricolare in pazienti con indicazione alla stimolazione ventricolare, il gruppo di studio con stimolazione biventricolare è confrontato con un gruppo di controllo con pacemaker standard che consentono la sola stimolazione univentricolare (ventricolare destra), come è stato fino ad ora lo standard al di là di valutazioni cliniche.

Criteri di inclusione

- Presenza dell'indicazione alla stimolazione ventricolare in accordo con le linee guida per l'impianto del pacemaker cardiaco e con la necessità di una frequente o permanente stimolazione ventricolare, in particolare saranno arruolati i pazienti con:
  a) blocco A-V di III grado permanente; o
  b) blocco A-V di III grado intermittente in combinazione con un blocco A-V di I grado con un intervallo P-Q ≥220 ms; o
  c) blocco A-V di II grado di tipo Mobitz II in combinazione con un blocco A-V di I grado con un intervallo P-Q ≥220 ms;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57

d) blocco A-V tipo Mobitz I (se indicato) in combinazione con un blocco A-V di I grado con un intervallo P-Q ≥220 ms; o

e) blocco A-V di I grado con un intervallo P-Q ≥220 ms e indicazioni alla stimolazione ventricolare basati su un intervallo HV misurato durante il test elettrofisiologico; o

f) malattia del nodo del seno con bradicardia sinusale sintomatica o arresto sinusale come indicazione primaria per l'impianto di un dispositivo in combinazione con un lungo blocco A-V di I grado con intervallo P-Q ≥220ms; o

g) fibrillazione (flutter o tachicardia) atriale cronica (permanente) con una frequenza spontanea del ventricolo a riposo ≤60/min; o

h) fibrillazione (flutter o tachicardia) atriale cronica (permanente) con una frequenza spontanea a riposo ≤75/min, se l'inizio o l'incremento nel dosaggio del trattamento farmacologico con un effetto di diminuzione della frequenza cardiaca (effetto cronotropico negativo) è programmato per il periodo successivo all'impianto del pacemaker (ad es., i beta-bloccanti per lo scompenso cardiaco e il controllo della frequenza).

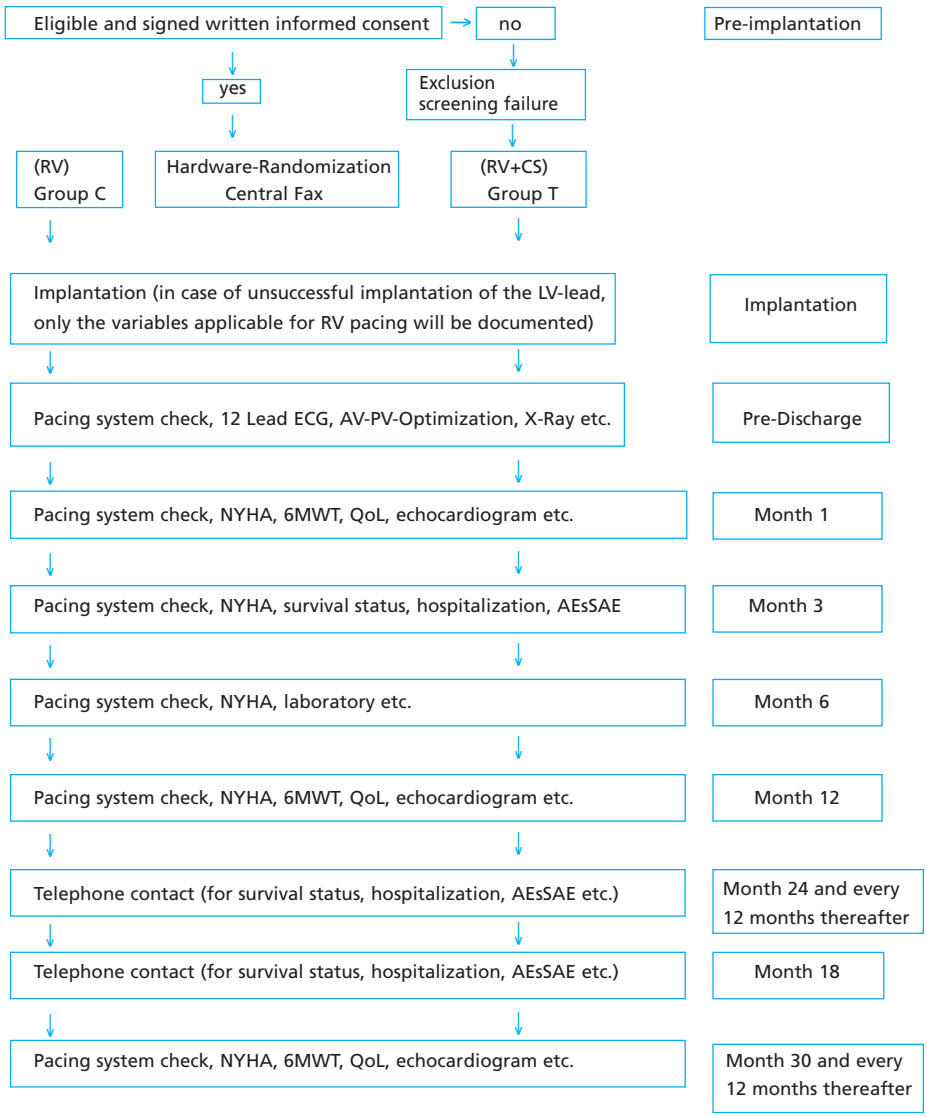


FIGURA 1 Disegno dello studio. AEsSAE, adverse avents, serious adverse events.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57

- Qualsiasi durata e morfologia del QRS.
- Consenso informato scritto firmato dal paziente o da un parente di primo grado per la partecipazione allo studio dopo aver informato il paziente/parente dei rischi e degli obiettivi dello studio e la volontà e la possibilità del paziente di sottoporsi ai test di follow-up previsti e alle schede di valutazione.
- Assenza di un dispositivo per la stimolazione ventricolare (pazienti con PM atriali e nuova necessità di un PM ventricolare possono essere arruolati).

Criteri di esclusione

- Defibrillatori automatici impiantati (ICD) o indicazioni all'impianto di ICD.
- Dispositivi per la stimolazione ventricolare impiantati.
- Imminenza di trapianto cardiaco o in attesa di trapianto entro 2 anni (questi pazienti non potrebbero rispettare i tempi di follow-up richiesti dal protocollo).
- Evidenza di disfunzione ventricolare sinistra acuta e alta probabilità di reversibilità (ad es. miocarditi acute, tachi-cardiomiopatie).
- Protesi di valvola tricuspide impiantata.
- Gravi danni all'apparato muscoloscheletrico.
- Età inferiore a 18 anni.
- Gravidanza in corso o prevista nei successivi 6 mesi.
- Partecipazione in corso o recente ad altri studi clinici.
- Aspettative di vita inferiori ai 6 mesi.
- Incapacità del paziente di comprendere e completare il questionario sulla qualità della vita.

Investigatori principali

Dr. Funck, Marburg, Germania
Prof. J.J Blanc, Brest, Francia
Dr. M. Lunati, Milano, Italia
Prof. L. De Roy, Yvoir, Belgio
Dr. V. Paul, Londra, Gran Bretagna

Indirizzo per la corrispondenza

Silvestri Paolo
E-mail: psilvestri@sjm.com
Guidotto Tiziana
E-mail: tguidotto@sjm.com
Romano Enrico
E-mail: eromano@sjm.com
Clinical Department
St. Jude Medical Italia S.p.A.
Tel.: (+39) 039/607471
Fax: (+39) 039/6074769

Bibliografia

Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000;6:369-380.

Garrigue S, et al. Effect of right ventricular pacing in patients with complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1999;83:600-604.

Giudici MC, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209-212.

Gregoratos G, 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;40:1703-1719.

Heyndrickx GR, Paulus WJ. Effect of asynchrony on left ventricular relaxation. *Circulation* 1990;81:III41-III47.

Heyndrickx GR, Vilaine JP, Knight DR, Vatner SF. Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation. *Circulation* 1985;71:1010-1016.

Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990;119:1077-1083.

Karpawich PP, Justice CD, Chang CH, Gause CY, Kuhns LR. Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective. *Am Heart J* 1991;121:827-833.

Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983-1988.

Owen CH, Esposito DJ, Davis JW, Glower DD. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption, and efficiency of contraction in conscious dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1417-1429.

Rosenqvist M, et al. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1279-1286.

Schwaab B, et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317-323.

Stambler BS, et al. Right ventricular outflow tract versus apical pacing (ROVA): Results of a randomized, single-blind, crossover trial in pacemaker recipients with congestive heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology* (2003).

Tse HF, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;401451-1458.

Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:744-749.

Victor F, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-316.

Wiekoff BL, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-316.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57

MASCOT

Studio Europeo MASCOT – Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF-HF COmorbidity Therapy

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) migliora le condizioni di pazienti con scompenso cardiaco moderato o severo (NYHA III o IV) e riduce la disfunzione ventricolare sinistra dovuta a dissincronia ventricolare. In pazienti in ritmo sinusale la CRT migliora inoltre la capacità di esercizio e la qualità della vita, riducendo il numero di giorni di ospedalizzazione. Ma pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale sembrano non rispondere in modo così evidente come i pazienti in ritmo sinusale. Per questo motivo sarebbe di notevole interesse cercare di prevenire l'insorgenza di fibrillazione atriale. L'argomento è di scottante attualità, tanto che nel recente NASPE CRT Expert Consensus Statement (*Resynchronization Therapy for Heart Failure*, Leslie A. Saxon, MD, Teresa De Marco, MD) e in particolare nella sezione "Expanding Indications for Electrical Heart Failure Devices" è riportato che: "The management of atrial fibrillation can, theoretically, be enhanced with a heart failure device capable of diagnostic, preventative, and therapeutic functions. Although these features are present in market released pacemakers and/or defibrillators, they have not been tested for safety or efficacy when combined with CRT". Scopo dello studio europeo MASCOT è proprio quello di verificare gli effetti dell'algoritmo AF Suppression™ e della resincronizzazione cardiaca in pazienti con scompenso, visto anche che disponiamo di pochi dati riguardanti la prevenzione e l'insorgenza di fibrillazione atriale nella popolazione di pazienti scompensati. In questo senso lo studio MASCOT si pone come studio osservazionale.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio sono di verificare l'efficacia e la sicurezza dell'algoritmo AF Suppression™ in pazienti con scompenso, di approfondire la nostra conoscenza sui meccanismi di interazione tra fibrillazione atriale e terapia di resincronizzazione cardiaca.

Parametri primari

- Incidenza di FA permanente
- Prevalenza di FA permanente a 6 e 12 mesi dall'impianto

Parametri secondari

- Dimensioni atriali e ventricolari sinistre
- Rigurgito mitralico
- Frazione di eiezione
- Classe funzionale NYHA
- Qualità della Vita (QoL)
- Numero, durata e frequenze di picco filtrate degli episodi di autocommutazioni del dispositivo
- Registro di attività del dispositivo
- Durata del complesso QRS
- Numero di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale o scompenso
- Numero di cardioversioni atriali
- Numero di complicanze tromboemboliche
- Eventi avversi
- Mortalità

Disegno dello studio

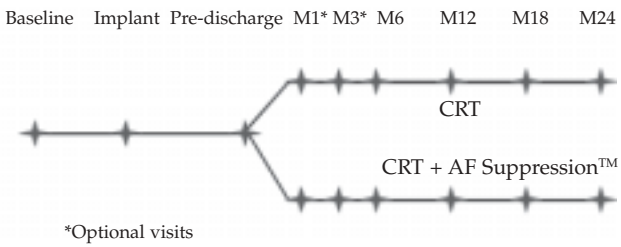
Questo è uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, in singolo cieco.

Tutti i pazienti arruolati nello studio saranno impiantati con un dispositivo biventricolare per la terapia di resincronizzazione cardiaca e saranno randomizzati in due gruppi:

- Gruppo di controllo: CRT (algoritmo FA Suppression™ programmato "off").
- Gruppo in trattamento: CRT + FA Suppression™ (algoritmo programmato "on").

L'arruolamento durerà due anni e i pazienti saranno seguiti per due anni. Saranno arruolati 500 pazienti da vari Centri europei.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.250.114 Tue, 23 Apr 2024, 14:43:57



I pazienti che rispettano i criteri di inclusione e non quelli di esclusione qui sotto elencati possono essere arruolati nello studio.

Criteri di inclusione

- Pazienti con scompenso cardiaco (HF)
- NYHA III-IV
- QRS spontaneo ≥130 ms e/o ritardo meccanico interventricolare >50 ms
- Frazione di eiezione ventricolo sinistro (LVEF) ≤35%
- Diametro diastolico ventricolo sinistro (LVEDD) ≥55 mm
- Regime medico ottimizzato
- Età >18 anni

Criteri di esclusione

- Angina instabile o IMA (<3 mesi)
- CABG o PTCA <3 mesi
- Aspettativa di vita <6 mesi
- FA permanente
- Gravidanza

Study Board

Chairman: Pr. L. Padeletti, Florence, Italy
Members: Pr. A. Schuchert, Hamburg, Germany
Dr. R. Frank, Paris, France
Dr. T. Vesterlund, Aalborg, Denmark

Bibliografia

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.

Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure, review. *Circulation* 2003;108:2596-2603.

Baldasseroni S, DE Biase L, Fresco C, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal* 2002;12:1692-1698.

Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289(6);730-740.

Bristow M, Feldman A, Saxon LA. *Cardiac resynchronization therapy reduces hospitalization and cardiac resynchronization therapy and implantable defibrillator reduces mortality in chronic heart failure: results of the Companion Trial*. American College of Cardiology, 52nd Annual Scientific Session.

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.

De Marco T, Foster E, Chatterjee K, et al. Cardiac resynchronization therapy: will ancillary atrial rate support promote greater utilization of fl-blockers in heart failure? *J Cardiac Fail* 2000;6(3): Abstract 154.

Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs (CHF-STAT) Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:2574-2579.

Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects or permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2002;23:1780-1787.

Leslie A, Saxon, MD, De Marco T. *Resynchronization Therapy for Heart Failure*. Educational Content from the NASPE-Heart Rhythm Society, 2003.

Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-Term Benefits of Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure: Results from the MUltisite STImulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):111-118.

van den Berg M, van Gelder I, van Veldhuisen D. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2002;4:571-575.

Indirizzo per la corrispondenza

Silvestri Paolo
E-mail: psilvestri@sjm.com
Guidotto Tiziana
E-mail: tguidotto@sjm.com
Romano Enrico
E-mail: eromano@sjm.com
Clinical Department
St. Jude Medical Italia S.p.A.
Tel.: (+39) 039/607471
Fax: (+39) 039/6074769