

Sopravvivenza a lungo termine dei portatori di **pacemaker VDD**

RIASSUNTO

Benché validata da numerosi studi sull'affidabilità inerente il mantenimento del sincronismo atrio-ventricolare (AV) nel tempo, la stimolazione sequenziale monocatetere VDD-R risulta sicuramente sottoutilizzata. Ciò è dovuto al timore diffuso dello sviluppo successivo di "undersensing" non risolvibile con aggiustamenti della sensibilità atriale, o della comparsa di fibrillazione atriale che obblighi alla riprogrammazione in modalità VVI-R. Peraltro, contro tale convinzione, vi sono evidenze di una maggiore incidenza di fibrillazione atriale nel follow-up di pazienti stimolati in modalità DDD-DDD-R rispetto a quelli stimolati in modalità sequenziale "single lead". Numerosi studi randomizzati non hanno finora dimostrato una superiorità in termini di mortalità della stimolazione bicamerale rispetto alla stimolazione VVI-R; sono invece assolutamente scarse in letteratura le ricerche riguardanti la mortalità dei pazienti stimolati con apparecchi VDD-R. Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare se la mortalità di una coorte di pazienti, stimolati in modalità VDD-R per disturbi della conduzione AV e seguiti con un follow-up medio di 7,5 anni, si discostasse significativamente da quella della popolazione generale della stessa area geografica. L'analisi statistica dei dati ha dimostrato che la mortalità dei pazienti maschi stimolati in modalità VDD-R era assolutamente sovrapponibile a quella della popolazione dello stesso sesso abitante nella stessa area geografica, mentre la mortalità tra le portatrici di pacemaker si discostava invece in maniera significativa, essendo più precoce, da quella della popolazione generale dello stesso sesso; ciò era verosimilmente in rapporto alle caratteristiche del campione arruolato e alla relativamente scarsa rappresentatività della componente femminile nel campione stesso.

Parole chiave: Pacemaker VDD, Blocco AV, Sopravvivenza

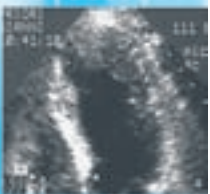
Premessa

La stimolazione VDD¹ è raccomandata come prima scelta in pazienti con blocco atrioventricolare (AV) e funzione sinusale conservata dalle linee guida 2008 ACC/AHA/HRS per la terapia delle anomalie del ritmo cardiaco con presidi impiantabili.² I principali vantaggi della stimolazione VDD sono una minore durata della procedura di impianto, con relativa diminuzione delle complicanze, e una riduzione dei costi del follow-up rispetto ai pacemaker DDD.³⁻⁵

Benché la stimolazione DDD standard sia generalmente considerata più affidabile in termini di mantenimento della sincronia AV a lungo termine, numerosi studi randomizzati,⁶⁻⁸ condotti allo scopo di valutare la mortalità e la morbilità dei pazienti stimolati in modalità VVI-R rispetto ai pazienti stimolati in modalità DDD-R, hanno prodotto risultati inconsistenti riguardo gli effetti della modalità di stimolazione sulla mortalità cardiovascolare; in particolare, non è stato definitivamente dimostrato un netto vantaggio della stimolazione bicamerale su quella monocamerale del ventricolo destro. Attualmente, la modalità di stimolazione cardiaca VDD viene senza dubbio sottoutilizzata rispetto alle indicazioni, principalmente a causa del timore diffuso che la comparsa di disfunzione sinusale, o "undersensing" atriale, potrebbe richiedere successivamente l'impianto di un catetere addizionale e l'adozione di un sistema DDD.

L'affidabilità della stimolazione in modalità VDD in pazienti impiantati per disturbi avanzati della conduzione AV è stata analizzata in diversi studi,⁹⁻¹¹ mentre la sopravvivenza, nella stessa tipologia di pazienti, è stata solo recentemente valutata da Busacca et al.,¹⁰ i quali hanno confrontato i dati di mortalità generale della regione Marche con quelli di una coorte di pazienti stimolati in modalità VDD e seguiti con un follow-up medio di 7 ± 6 anni.

Analogamente, lo scopo principale del nostro studio è stato quello di verificare se la sopravvivenza di una popolazione di pazienti, trat-



tati presso un unico Centro con impianto di pacemaker VDD/VDD-R per disturbi della conduzione AV, si discostasse in maniera significativa da quella della popolazione di età paragonabile abitante nella stessa zona geografica.

Metodi

Sono stati sottoposti ad analisi retrospettiva 187 pazienti consecutivi (59% maschi, età media 72 ± 7 anni), cui era stato impiantato un pacemaker VDD-VDD-R per blocco AV di II-III grado presso il nostro Centro, nel periodo di tempo compreso tra lo 01/01/1995 e il 31/12/2000. Tutti i pazienti erano stimolati nell'apice del ventricolo destro, poiché la mancanza di un catetere a vite per i pacemaker VDD non permette la stimolazione in siti alternativi. La Tabella I riassume le caratteristiche all'impianto della nostra popolazione.

I pazienti erano visitati almeno ogni 6 mesi presso il nostro Ambulatorio dedicato; a ogni visita, la situazione del ritmo cardiaco e i parametri elettrici relativi al dispositivo erano annotati in una scheda personale. Naturalmente, un'attenzione primaria era riservata alla presenza del ritmo sinusale e al controllo dell'aggancio 1:1 dell'impulso ventricolare all'onda P, grazie anche ai report disponibili nella memoria della maggior parte dei dispositivi più moderni. Pertanto, durante il follow-up, in tutti i casi di insorgenza di fibrillazione atriale o di "undersensing" atriale non correggibile con la massima sensibilità possibile, il pacemaker veniva riprogrammato in modalità VVI-VVI-R e ciò era annotato nella scheda del paziente.

TABELLA I.
Caratteristiche della popolazione (n = 187)

Età dell'impianto, media \pm DS	72 \pm 7
Sesso (M), (n)	59% (116)
Indicazione principale all'impianto, % (n)	
BAV totale	62% (116)
BAV II	28% (52)
Altro	9% (16)
Storia pregressa di aritmia atriale, % (n)	0% (0)
Onda P all'impianto, media \pm DS	2,0 \pm 1,1

Inoltre, qualora un paziente non si fosse presentato a un appuntamento per il follow-up di routine, un infermiere dell'Ambulatorio provvedeva a contattarne telefonicamente la famiglia per conoscere il suo stato di salute e, in caso di decesso, appurarne quando possibile la causa e l'epoca.

Analisi statistica

Tutti i dati continui sono rappresentati come media \pm deviazione standard (DS), mentre le variabili categoriche come percentuale e numero assoluto di casi. Le curve di sopravvivenza, con relativo intervallo di confidenza al 95%, sono state elaborate con il metodo di Kaplan-Meier. Eventuali fattori predittivi di evento (riprogrammazione, fibrillazione atriale o decesso) sono stati individuati tramite l'analisi di regressione di Cox. Le covariate inserite nell'analisi sono state: sesso, età, indicazione principale e onda P all'impianto. I parametri con $p < 0,1$ all'analisi univariata sono stati successivamente inseriti nel modello multivariato.

La mortalità della popolazione VDD è stata confrontata con quella della popolazione della Campania (Dati ISTAT: Tavole di mortalità della popolazione italiana, Regione Campania, 2004). Le probabilità di sopravvivenza sono state calcolate per classe di età. Essendo le tavole ISTAT suddivise per genere, l'analisi è stata condotta separatamente per i maschi e per le femmine. La differenza tra le distribuzioni di mortalità è stata analizzata con il test non parametrico di Wilcoxon per campioni indipendenti. Tutti i valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Per le elaborazioni è stato utilizzato il pacchetto statistico SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Risultati

Il follow-up mediano dei nostri pazienti è stato di 7,5 anni (25°-75° percentile: 3,7-9,5 anni). Dalle successive analisi sono stati esclusi 3 pazienti (1,6%): 2 pazienti per blocco AV pre-

cocemente reversibile (senza preesistenti cause iatrogeno-metaboliche), 1 paziente perché deceduto nella stessa giornata dell'impianto per insufficienza cardiaca acuta, apparentemente non in relazione alla procedura.

Libertà da fibrillazione atriale

Venti pazienti (11%) hanno sviluppato fibrillazione atriale persistente o permanente (FA). Il tempo medio all'insorgenza di FA è stato di 70 ± 33 mesi dall'impianto, mentre l'incidenza annuale di FA è stata dell'1,6%. Nella Figura 1 è riportata la curva di libertà da FA nella nostra popolazione. Dall'analisi di regressione di Cox si è evidenziato che nessuno dei parametri osservati risulta predittivo di incidenza di FA.

Libertà da riprogrammazione

Trentacinque pazienti (19%) hanno subito una riprogrammazione del dispositivo durante il follow-up. In particolare 33 pazienti (94%) sono

stati riprogrammati in modalità VVI-VVI-R e 2 pazienti (6%) sono stati "up-gradati" alla modalità DDD (6%). Il tempo medio alla riprogrammazione è stato di 58 ± 37 mesi dall'impianto, mentre l'incidenza annuale di riprogrammazione è stata del 2,8%. L'insorgenza di FA è stata la causa di riprogrammazione in 20 pazienti (57%), l'"undersensing" atriale in 12 pazienti (34%), mentre 3 pazienti (9%) in cui è stato evidenziato ritmo sinusale spontaneo al follow-up sono stati riprogrammati in modalità VVI con isteresi, al fine di ridurre la percentuale di stimolazione ventricolare non necessaria (non essendo ancora disponibili gli algoritmi di ricerca sulla conduzione AV).

Nella Figura 2 è riportata la curva di libertà da riprogrammazione. Anche in questo caso, dall'analisi di regressione di Cox si è evidenziato che nessuno dei parametri osservati risulta predittivo di riprogrammazione. In 43 pazienti (23%) il pacemaker è stato sostituito per scarica della batteria dopo un tempo medio dall'impianto di $7,4 \pm 1,3$ anni.

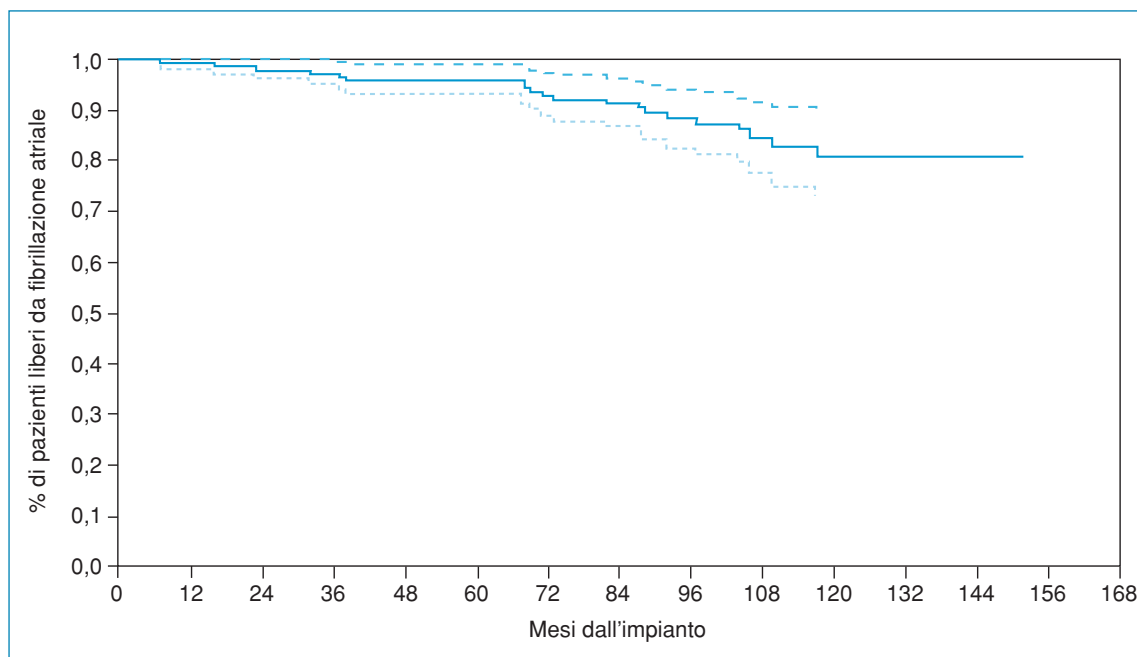
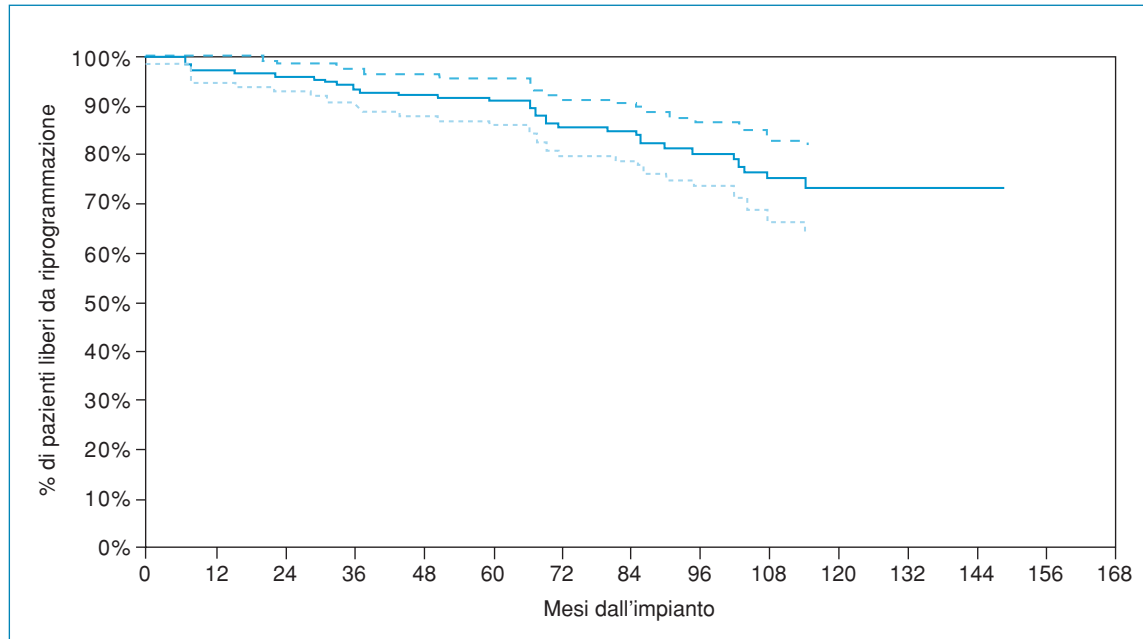


Figura 1

Curva di libertà dall'insorgenza di fibrillazione atriale.

**Figura 2**

Curva di libertà dalla riprogrammazione.

Analisi della mortalità

Sessantasei pazienti (35%) sono deceduti. L'età media dei pazienti al decesso è stata di 79 ± 7 anni.

La causa del decesso è stata cardiaca in 18 pazienti (27%), non cardiaca in 25 (38%), sconosciuta in 23 (35%). La mortalità è stata del 5,2%. L'età all'impianto è risultata l'unico parametro predittivo di decesso per ogni causa. In particolare, un incremento di 10 anni d'età ha aumentato di circa due volte il rischio di decesso ($HR = 2,35$, IC 95% 1,64-3,37, $p < 0,001$). Il confronto tra le probabilità calcolate dall'ISTAT e quelle stimate per la nostra popolazione ha mostrato che la sopravvivenza per i pazienti di sesso maschile è paragonabile a quella dei maschi della Campania ($p = 0,801$), mentre per le pazienti di sesso femminile si discosta significativamente ($p < 0,0001$) (Fig. 3A e B); in particolare, la nostra popolazione ha una probabilità di decesso maggiore nelle fasce d'età più basse.

Discussione

La stimolazione cardiaca VDD-VDD-R risulta sottoutilizzata nei pazienti con disturbi avanzati della conduzione AV e conservata funzione del nodo del seno; ciò è verosimilmente in rapporto a una scarsa fiducia nelle capacità di "sensing" del dipolo flottante in atrio destro e alla convinzione che l'insorgenza di una fibrillazione atriale o di una malattia del nodo del seno renda non idoneo tale tipo di stimolazione nel prosieguo della vita del paziente. A tale proposito, Wiegand et al.¹¹ hanno dimostrato che l'insorgenza di malattia del nodo del seno in una popolazione di 441 pazienti impiantati per blocco AV è soltanto dello 0,65% per anno in un follow-up medio di 37 mesi. Inoltre, Kong et al. hanno dimostrato che l'incidenza di fibrillazione atriale in soggetti elettrostimolati per blocco AV è addirittura maggiore nella modalità DDD che in quella VDD (15,4% vs 4,0%, $p = 0,023$) in un follow-up di 49 ± 23 mesi; tale risultato, alquanto inaspettato, oltre che dalla

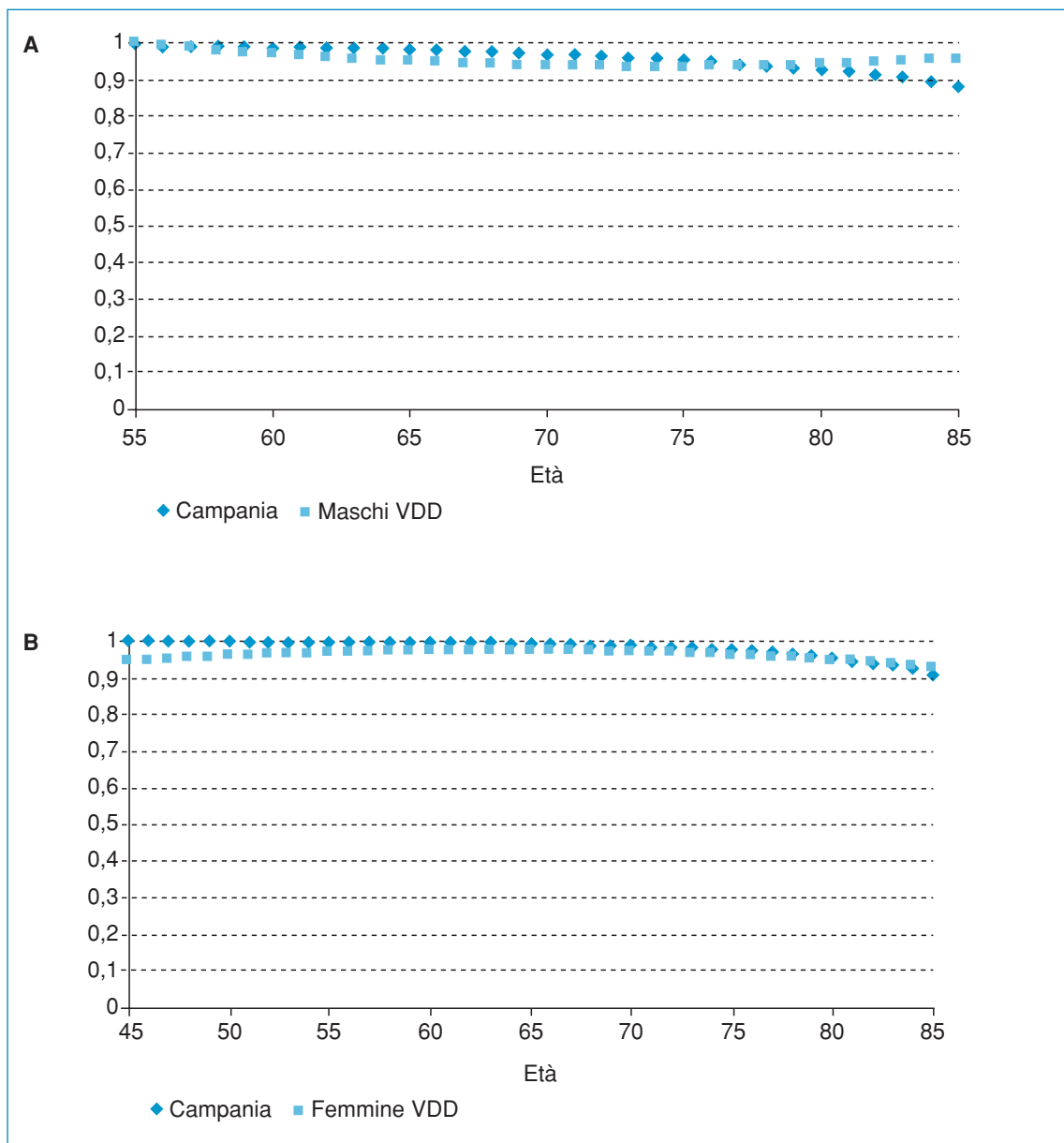


Figura 3

Confronto della probabilità di sopravvivenza nella nostra popolazione rispetto alla popolazione generale della regione Campania nei maschi (A) e nelle femmine (B).

selezione della casistica può essere anche in parte spiegato dall'effetto proaritmico esplicito dalla presenza del catetere atriale.¹²

Nel nostro studio l'11% dei pazienti ha sviluppato FA durante il follow-up. Questo dato è in linea con quanto rilevato in altri studi, come le

recenti pubblicazioni di Busacca et al.¹⁰ (8%, 5 anni di follow-up), Kong et al.¹² (4%, 2 anni di follow-up) e Folino et al.¹³ (9%, 5 anni di follow-up), mentre si discosta da altre, come quelle di Zupan et al.¹⁴ (65%, 6 anni di follow-up) e Schuchert et al.¹⁵ (50%, 2 anni di follow-up).

Tale differenza dipende probabilmente dal fatto che la nostra popolazione, così come quella di Busacca e di Kong, non aveva storia clinica di FA prima dell'impianto; difatti, presso il nostro Centro i pazienti con disfunzione sinusale erano preferibilmente avviati all'impianto di un sistema DDD-DDD-R, mentre nei lavori di Zupan e di Schuchert erano arruolati anche pazienti con disfunzione sinusale (il 47% nel lavoro del secondo Autore).

Per quanto riguarda la libertà da riprogrammazione, il nostro risultato è in linea con quello di diversi altri studi con follow-up a lungo termine di pacemaker VDD: Zupan et al.,¹⁴ Sassara et al.¹⁶ e Rey et al.¹⁷ riportano rispettivamente una percentuale a 4 anni di follow-up del 90,6%, 94,6% e 95,0%, mentre quella da noi riportata è del 92,2%.

Per quanto riguarda l'analisi relativa alla mortalità, i dati in letteratura variano dal 17,5% a 7 anni¹¹ al 23% a 6 anni,¹⁴ sino al 43% a 4 anni,¹⁰ a seconda della popolazione analizzata. La nostra casistica si colloca a un livello intermedio, con una mortalità del 35% in 7,5 anni di follow-up.

Nel confronto con la sopravvivenza della popolazione generale della regione Campania, la nostra popolazione si è dimostrata omogenea relativamente ai pazienti di sesso maschile. La sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile si discosta invece leggermente da quella della popolazione generale. Tale dato può essere spiegato alla luce del fatto che, nel nostro studio, il numero di pazienti di sesso femminile è basso e altamente disperso rispetto alle classi d'età. Nella nostra popolazione, tra l'altro, una paziente di 54 anni è deceduta per infarto 4 anni dopo l'impianto; tale dato, solitamente raro nella popolazione generale coetanea, ha aumentato drasticamente la probabilità di decesso nella relativa classe d'età della nostra popolazione.

Conclusioni

La stimolazione VDD, come già osservato precedentemente,¹⁸ ha dimostrato nel nostro Centro

una buona affidabilità a lungo termine, con ottimi risultati dal punto di vista clinico in pazienti con blocco AV e funzione sinusale conservata. Nella popolazione presa in esame nel presente studio, costituita da soggetti stimolati cronicamente in apice ventricolare destro con modalità VDD-VDD-R, è stato osservato che la probabilità di sopravvivenza dei pazienti di sesso maschile è simile a quella generale della regione Campania, mentre per le femmine essa se ne discosta leggermente; tale risultato si interpreta alla luce delle considerazioni discusse precedentemente e conferma la validità della scelta di sottoporre a stimolazione sequenziale monocatetere i pazienti con disturbi isolati della conduzione AV.

Bibliografia

1. Antonioli GE, Grassi G. New single-pass lead for VDD multiprogrammable pacemaker. *PACE* 1983;6:A-61.
2. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: Executive Summary. 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). *Circulation* 2008; 117: 2820-2840.
3. Sassara M, Achilli A, Guerra R, et al. Long-term clinical assessment of single-lead VDD electric stimulation. *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):777-782.
4. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, et al. Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1961-1969.
5. Wiegand UK, Potratz J, Bode F, et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? *Eur Heart J* 2001;22: 174-180.
6. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
7. 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.

8. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-155.
9. Schaer BA, Weinbacher M, Zellweger MJ, et al. Value of VDD-pacing systems in patients with atrioventricular block: experience over a decade. *Int J Cardiol* 2007;122(3):239-243.
10. Busacca P, Gheller G, Pupita M, et al. Long-term follow-up of patients paced in VDD mode for advanced atrioventricular block: a pilot study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(1):39-42.
11. Wiegand UKH, Bode F, Schneider R, et al. Development of sinus node disease in patients with AV block: implications for single lead VDD pacing. *Heart* 1999;81:580-585.
12. Kong CW, Yu WC, Chen SA, et al. Development of atrial fibrillation in patients with atrioventricular block after atrioventricular synchronized pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:352-357.
13. Folino AF, Buja G, Corso L, et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with different mode of pacing. Long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:260-263.
14. Zupan I, Lipar L, Zizek D, et al. A retrospective analysis of mode survival, reliability of atrial sensing and incidence of atrial tachyarrhythmias in 307 single-lead VDD pacemaker patients. *Europace* 2006;8(10):855-858.
15. Schuchert A, Lepage S, Ostrander JJ, et al. Automatic analysis of pacemaker diagnostic data in the identification of atrial tachyarrhythmias in patients with no prior history of them. *Europace* 2005;7:242-247.
16. Sassara M, Achilli A, Guerra R, et al. Long-term clinical assessment of single-lead VDD electric stimulation. *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):777-782.
17. Rey JL, Tribouilloy C, Elghelbazouri F, Otmani A. Single-lead VDD pacing: long-term experience with four different systems. *Am Heart J* 1998;135:1036-1039.
18. Campana A, Brigante M, Manzo M, et al. Single lead VDD pacing: the best choice for patients with AV block and normal sinus function? *G Ital Aritmol Cardiotim* 2004;4.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Andrea Campana
Via B. Croce, 11
84121 Salerno
E-mail: campana.card@tin.it