

# LA STIMOLAZIONE APICALE DEL VENTRICOLO DESTRO. È FINITA UN'EPOCA?

*F. Stazi*

**UOS Elettrostimolazione ed Elettrofisiologia  
Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma.**

L'impianto di un pace-maker è ancora oggi l'unica opzione terapeutica possibile in caso di bradiaritmie significative.

Sin dagli albori dell'elettrostimolazione cardiaca, nella seconda metà degli anni '50, la sede anatomica scelta per il posizionamento dell'elettrocattetero ventricolare è stata l'apice del ventricolo destro. Tale scelta è stata poi mantenuta nei decenni successivi in virtù di tre vantaggi fondamentali che tale sito anatomico conferiva: la facilità di posizionamento dell'elettrocattetero, l'usuale conseguimento di ottimi parametri di pacing e sensing e, infine, la stabilità dell'elettrocattetero, con il conseguente basso rischio di sue successive dislocazioni.

A dire il vero sin dal 1925 si era cominciato ad intuire che la stimolazione apicale del ventricolo destro potesse avere effetti negativi sulla funzione cardiaca<sup>1-3</sup>. La causa fondamentale degli effetti emodinamicamente negativi della stimolazione apicale destra risiede nell'asincronia dell'attivazione elettrica che essa induce<sup>4</sup>. Tale asincronia, relativa sia al timing d'inizio che al pattern di contrazione, determina una ridistribuzione all'interno della parete del ventricolo sinistro del carico di lavoro meccanico, della perfusione e della domanda di ossigeno<sup>5-6</sup>. Difetti di perfusione ed anomalie della cinetica parietale sono infatti stati evidenziati frequentemente in pazienti sottoposti al pacing apicale destro cronico pur in presenza di coronarie angiograficamente normali<sup>7-8</sup>. Tali alterazioni sono prevalentemente localizzate nei segmenti apicale ed inferiore, che sono quelli più prossimi alla sede di posizionamento dell'elettrocattetero e sono reversibili con la cessazione del pacing<sup>8</sup>. La conseguenza emodinamica della non coordinata contrazione del ventricolo sinistro è la riduzione sia della contrattilità che del rilasciamento ventricolare; la combinazione di questi due effetti porta, come evento finale, ad una riduzione della frazione d'eiezione (FE) del ventricolo sinistro<sup>2,7-8</sup>. I primi segni dell'adattamento cellulare e molecolare alla non fisiologica attivazione sono costituiti dalle ano-

malie della ripolarizzazione dopo sospensione del pacing ventricolare e dall'acuta riduzione della FE nell'arco di poche ore dall'avvio della stimolazione artificiale<sup>2</sup>. Il protrarsi per più di tre settimane del pacing apicale, infine, induce una dilatazione ed un'ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro<sup>9-10</sup> a cui contribuisce anche l'aumento della stimolazione simpatica, con i conseguenti elevati livelli di catecolamine miocardiche<sup>11</sup>.

Quale fosse il vero significato clinico di queste alterazioni fisiopatologiche è rimasto incerto a lungo. Un primo campanello d'allarme è però suonato dopo la pubblicazione dei grandi trial che hanno confrontato la stimolazione monocamerale del solo ventricolo destro (modalità VVI) e la stimolazione bicamerale sia dell'atrio che del ventricolo destro (modalità DDD). Questa seconda modalità di stimolazione, che permette la sincronizzazione dell'attività ventricolare con quella atriale, appariva più fisiologica ma, a dispetto delle aspettative diffuse, alla prova dei fatti non ha mostrato la capacità di ridurre la mortalità rispetto alla stimolazione VVI<sup>12-14</sup>, conferendo solo modesti benefici in termini di prevenzione dello scompenso cardiaco<sup>13</sup> e della fibrillazione atriale<sup>12-13</sup>. Benefici peraltro evidenti solo dopo molti anni di follow-up.

Nello specifico, The Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP)<sup>12</sup> confrontava 1474 pazienti trattati con stimolazione VVI/VVIR con 1094 soggetti sottoposti a stimolazione fisiologica DDD/DDDR o AAI/AAIR. L'indicazione all'impianto era mista, malattia del nodo del seno nel 40% dei pazienti e blocco atrioventricolare nel rimanente 60%. Dopo un follow-up medio di 3 anni non si osservavano differenze significative di mortalità totale, mortalità cardiovascolare, stroke od ospedalizzazioni per scompenso cardiaco tra i due gruppi, anche se la stimolazione cosiddetta fisiologica riduceva significativamente la frequenza di fibrillazione atriale.

Il successivo Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction (MOST)<sup>13</sup> includeva 2010 pazienti con malattia del nodo del seno randomizzati a DDDR (n = 1014) o VVIR (n = 996). Dopo circa 3 anni di follow-up non si rilevavano differenze significative tra i due bracci di trattamento relativamente alla mortalità totale o cardiovascolare, mentre la stimolazione bicamerale riduceva il rischio di fibrillazione atriale ed i segni ed i sintomi dello scompenso cardiaco.

Infine, The United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE)<sup>14</sup>, che ha randomizzato 2010 pazienti con blocco atrioventricolare a stimolazione bicamerale o VVI, non ha evidenziato differenze significative di mortalità od altri eventi cardiovascolari dopo rispettivamente cinque e tre anni di stimolazione. Nella discussione, gli autori affermavano che "è forse controintuitivo che i vantaggi emodinamici della sincronia atrioventricolare non risultino in un significativo beneficio clinico. Una possibile spiegazione di questo paradosso può essere che la dissincronia intraventricolare ed interventricolare indotta dalla stimolazione apicale del ventricolo destro possa controbilanciare gli effetti positivi del mantenimento della sincronia atrioventricolare. Gli effetti sfavorevoli della stimolazione apicale possono essere accentuati nella stimolazione bicamerale, che comporta una maggior percentuale di pacing ventricolare". La pulce era ormai entrata nell'orecchio dei più.

In realtà già nel 1997 era stato pubblicato su Lancet uno studio danese<sup>15</sup> in cui 225 soggetti con disfunzione del nodo del seno venivano randomizzati a stimolazione AAI o VVI. Al termine di un lungo follow-up protratto fino a

otto anni (medio 5 anni), la stimolazione atriale riduceva significativamente gli endpoints di mortalità totale, mortalità cardiovascolare, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco. Dato rilevante era che le curve di sopravvivenza tra i due gruppi cominciarono a divergere solo dopo circa 5 anni di trattamento.

Il sospetto della rilevanza clinica degli effetti deleteri della stimolazione apicale destra divenne infine una certezza dopo la pubblicazione dei risultati degli studi DAVID e MADIT II e di un sottogruppo del MOST.

Nello studio DAVID<sup>16</sup> 506 pazienti con FE inferiore al 40% e con indicazione a defibrillatore impiantabile (ICD) ma non con necessità di terapia anti-bradicardica erano randomizzati ad una stimolazione bicamerale (DDDR) a 70 battiti al minuto (bpm) o ad una stimolazione monocamerale VVI di solo backup a 40 bpm. L'ipotesi di partenza era che in questa tipologia di pazienti la stimolazione DDDR 70 bpm potesse ridurre l'evenienza di scompenso cardiaco. Lo studio venne invece prematuramente ed inaspettatamente interrotto perché ad un anno il tasso di morte od ospedalizzazione per scompenso cardiaco risultava significativamente più alto (26.7% vs 16.1%,  $p = 0.03$ ) nel gruppo sottoposto alla stimolazione bicamerale. La percentuale di stimolazione ventricolare nel gruppo DDDR era del 60% contro il 3% del braccio VVI. Tra i soggetti programmati in modalità DDDR il rischio di eventi aumentava con il crescere della frequenza della stimolazione ventricolare con un valore soglia del 40%, al di sopra del quale il rischio di morte o scompenso aumentava significativamente. Degno di nota era che i pazienti a maggior rischio erano quelli che presentavano prima dell'impianto una durata del QRS superiore a 110 msec<sup>18</sup>. Il successivo DAVID II<sup>17</sup>, in cui pazienti con analoghe caratteristiche venivano randomizzati ad ICD in modalità AAI 70 bpm (percentuale di stimolazione ventricolare 0%) versus VVI 40 bpm (percentuale di stimolazione ventricolare 2%), non mise in evidenza differenze significative di mortalità o scompenso cardiaco tra i due gruppi, sottolineando in tal modo che il risultato negativo della stimolazione DDDR 70 bpm impiegata nel primo studio DAVID non era conseguenza della stimolazione atriale o del valore della frequenza cardiaca prescelto ma dipendeva invece dall'elevata percentuale di stimolazione, peraltro non necessaria, del ventricolo destro.

L'anno successivo un'ulteriore conferma veniva dai risultati di una nuova analisi<sup>19</sup> relativa ad un sottogruppo di 1339 pazienti con un QRS di durata inferiore a 120 msec appartenenti al già citato studio MOST<sup>13</sup>, in cui la percentuale di stimolazione ventricolare era del 90% nel gruppo bicamerale e del 50% nel gruppo monocamerale. Anche in questo studio, come nel MOST, il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di insorgenza di fibrillazione atriale aumentava significativamente nel gruppo DDD quando la percentuale di stimolazione ventricolare diveniva maggiore del 40%, mentre nel gruppo VVI lo stesso accadeva per percentuali di pacing superiori all'80%.

Infine, in linea con quanto già detto sono anche i dati del MADIT II<sup>20</sup>, in cui pazienti con pregresso infarto miocardico e FE ventricolare sinistra < 30% venivano randomizzati ad impianto di ICD o meno. Nel gruppo che riceveva un ICD la presenza di una percentuale di stimolazione ventricolare superiore al 50% induceva un aumento di circa due volte del rischio di nuova comparsa o di peggioramento di scompenso cardiaco, nonché un'aumentata probabilità di ricevere una terapia appropriata per tachicardia o fibrillazione ventricolare.

Una volta accertati gli effetti deleteri della stimolazione isolata dell'apice

del ventricolo destro sorge il problema di come trattare l'enorme numero dei pazienti che necessitano di una terapia antibradicardica e che, ovviamente, non ricadano nelle condizioni per le quali è già codificata l'indicazione alla terapia di risincronizzazione cardiaca.

Le possibili strategie miranti a ridurre od eliminare la stimolazione apicale del ventricolo destro e le sue conseguenze possono essere schematizzate nei 4 punti seguenti:

1. rigorosa attinenza alle linee guida nella selezione dei pazienti candidati ad impianto;
2. siti alternativi di stimolazione ventricolare destra;
3. algoritmi di minimizzazione della stimolazione ventricolare destra;
4. stimolazione biventricolare.

### **Rigorosa attinenza alle linee guida**

L'impianto di un pacemaker viene spesso percepito come una procedura a basso rischio e priva di alternative. Tale percezione, seppure in gran parte veritiera, può però talvolta portare ad una certa liberalità nelle indicazioni, che è invece da sconsigliare in considerazione delle possibili conseguenze emodinamiche precedentemente descritte. In ogni paziente perciò l'indicazione all'impianto deve essere attentamente vagliata e coerente con le linee guida vigenti, evitando procedure non sufficientemente suffragate dai dati della letteratura.

### **Siti alternativi di stimolazione ventricolare destra**

Il fascio di His, il tratto di efflusso del ventricolo destro ed il setto ventricolare destro sono i siti alternativi di stimolazione ventricolare destra che sono stati oggetto di studio.

La stimolazione del fascio di His è quella concettualmente più interessante in quanto la stimolazione in tale sito permette, in assenza di disturbi della conduzione atrioventricolare ed intraventricolare, il mantenimento della normale sequenza di attivazione elettrica. Nel 2000 Deshmukh ha pubblicato la prima esperienza<sup>21</sup> di stimolazione diretta del fascio di His in cronico in 18 pazienti. Gli autori riuscirono ad ottenere un QRS stimolato sovrapponibile a quello spontaneo, però la procedura richiedeva un mappaggio elettrofisiologico, era coronata da successo solo in 12 soggetti su 18 e richiedeva un tempo medio di 4 ore. Inoltre in due dei 12 pazienti stimolati avvennero un eccessivo aumento della soglia o una dislocazione del catetere che ne richiesero il riposizionamento ed in 8 su 12 soggetti il sensing dell'onda R era inferiore a 1.5 mV.

In un successivo studio<sup>22</sup> dello stesso autore la stimolazione diretta del fascio di His era ottenuta nel 72% di 54 pazienti con cardiomiopatia (FE 23%  $\pm$  11%), fibrillazione atriale persistente e normale durata del QRS. Zanon ha invece riportato<sup>23</sup> una percentuale di successo del 92% (24 pazienti su 26) con un tempo procedurale medio di 75  $\pm$  18 minuti ed un tempo di scopia di 11  $\pm$  8 minuti.

Nel caso della cosiddetta stimolazione parahisiana, quella cioè in cui l'elettrocattetero stimola simultaneamente sia il fascio di His che il miocardio co-

mune circostante, si ottiene un QRS elettroindotto differente per morfologia e/o durata da quello spontaneo. Nello studio di Occhetta<sup>24</sup> 16 pazienti con fibrillazione atriale permanente e QRS stretto sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare ricevevano un catetere in posizione parahisiana ed uno in apice del ventricolo destro e venivano quindi randomizzati alla stimolazione tramite l'uno o l'altro. Dopo 6 mesi avveniva il crossover tra i due gruppi che venivano seguiti per un ulteriore semestre. Nel complesso la stimolazione parahisiana induceva un miglioramento significativo della classe NYHA, della qualità di vita e della distanza percorsa durante il "6 minutes walking test".

Malgrado la stimolazione hisiana o parahisiana si sia dimostrata tecnicamente fattibile, le non trascurabili difficoltà procedurali, i prolungati tempi di impianto, il rischio di difetti di pacing e sensing o di dislocazioni rendono tale metodica di non ampia adozione.

Per quanto attiene invece la stimolazione del setto o del tratto di efflusso del ventricolo destro, i risultati degli studi condotti sia in acuto che in cronico<sup>25-32</sup> sono eterogenei e di difficile interpretazione. Innanzitutto la maggior parte dei lavori non hanno definito con precisione la sede di stimolazione, inoltre in alcuni studi è stato stimolato il setto prossimale mentre in altri è stato utilizzato il segmento distale e, infine, molti studi sono stati condotti su piccoli numeri di pazienti, hanno impiegato endpoints poco riproducibili o hanno previsto follow-up troppo brevi per permettere di evidenziare differenze significative rispetto alla stimolazione apicale.

Il principale studio randomizzato di confronto tra la stimolazione del tratto di efflusso del ventricolo destro e quella dell'apice è stato il ROVA trial<sup>33</sup> in cui sono stati arruolati 103 pazienti con fibrillazione atriale permanente, FE inferiore al 40% ed un'indicazione standard per l'elettrostimolazione. I pazienti venivano seguiti per due periodi di 3 mesi con l'una o l'altra delle modalità di stimolazione al termine dei quali, sebbene il QRS presentasse una durata minore in corso di stimolazione del tratto di efflusso, non si sono osservate differenze significative tra le due modalità di pacing relativamente a FE, "6 minutes walking test" e qualità di vita.

Gli unici dati di mortalità derivano da un'analisi retrospettiva<sup>34</sup> condotta su 150 pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker per BAV di secondo o terzo grado o per bradifibrillazione atriale. Durante il follow-up 18 pazienti (32%) del gruppo stimolato nel tratto di efflusso e 49 (51%) del braccio trattato con stimolazione apicale andarono incontro al decesso. L'analisi multivariata mostrava che la stimolazione del tratto d'efflusso e una FE minore del 40% erano le sole variabili che correlavano significativamente con la sopravvivenza.

Un altro studio randomizzato<sup>35</sup> ha invece confrontato la stimolazione apicale e quella settale in 98 pazienti con BAV II e III permanente e quindi con alta percentuale di pacing ventricolare. Dopo 18 mesi non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi relativamente a FE del ventricolo sinistro, livelli di BNP e capacità di esercizio.

Risultati differenti, infine, sono invece emersi dall'analisi di 28 pazienti con fibrillazione atriale permanente sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare ed a successivo impianto di pacemaker, randomizzati a stimolazione apicale o settale del ventricolo destro<sup>36</sup> e seguiti per 3 mesi. Al termine di tale periodo la stimolazione settale preservava la FE meglio del pacing apicale,

sebbene tale differenza dipendesse solo dall'effetto nel sottogruppo dei pazienti con FE all'impianto inferiore al 45%.

Allo stato attuale delle conoscenze, sebbene vi sia una chiara evidenza sugli effetti detrimentali della stimolazione apicale del ventricolo destro, non vi sono però sufficienti dati scientifici tali da raccomandare un sito alternativo ottimale di stimolazione. Sono comunque in corso tre trial clinici<sup>37</sup> randomizzati che confrontano gli effetti a lungo termine della stimolazione settale rispetto a quella apicale sulla funzione ventricolare sinistra. I tre trial da cui ci si aspetta qualche risposta chiarificatrice sono: l'Optimise RV Selective Site Pacing Clinical Trial (OPTIMISE RV), Right Ventricular Apical and High Septal Pacing to Preserve Left Ventricular Function (Protect Pace) e Right Ventricular Apical versus Septal Pacing (RASP). Nell'insieme, questi 3 studi arruoleranno circa 800 pazienti destinati ad un'elevata percentuale di pacing ventricolare e che saranno seguiti per circa 3 anni. L'OPTIMISE RV esclude soggetti con FE <40% mentre gli altri due studi includeranno i pazienti indipendentemente dal valore di funzione sistolica. In tutti gli studi l'endpoint primario sarà la FE mentre tra gli endpoints secondari saranno compresi anche gli eventi clinici (tachiaritmie atriali, scompenso cardiaco, stroke o morte).

### **Algoritmi di minimizzazione della stimolazione ventricolare destra**

Il miglior modo per evitare la stimolazione ventricolare in pazienti con normale conduzione atrioventricolare è l'utilizzo della modalità di stimolazione AAI. Però il timore che possa verificarsi un blocco atrioventricolare (BAV), sebbene l'incidenza annuale stimata sia solo intorno all'1%<sup>38</sup>, fa sì che in genere si proceda comunque all'impianto di un pacemaker bicamerale, con il conseguente rischio di stimolazione ventricolare superflua.

Il primo tentativo di riduzione della stimolazione apicale è stato l'utilizzo di una programmazione con un intervallo AV lungo in modo da far emergere il più possibile la conduzione spontanea. Tale programmazione presenta però alcuni aspetti sfavorevoli. Innanzitutto circa un terzo dei pazienti non presenta una riduzione soddisfacente della percentuale di stimolazione ventricolare<sup>39</sup>. Inoltre vi è un limite all'allungamento possibile dell'intervallo AV, in quanto la somma di tale intervallo e del periodo refrattario atriale postventricolare (PVARP) non può superare il limite superiore della frequenza di trascinamento; pertanto un ampio allungamento dell'intervallo AV può essere consentito solo riducendo il limite superiore della frequenza, con il rischio di compromettere la capacità funzionale del soggetto, od accorciando il PVARP, con un conseguente incremento del rischio di tachicardie mediate dal pacemaker.

Per ovviare a questi problemi sono stati successivamente sviluppati gli algoritmi di ricerca della conduzione atrioventricolare spontanea mediante isteresi dell'intervallo AV (AVSH). Algoritmi, cioè, che automaticamente prolungano l'intervallo AV di un fattore che varia dal 10 al 100% dell'intervallo programmato al fine di far emergere la conduzione intrinseca quando questa sia presente. Tale algoritmo è stato clinicamente testato nello studio INTRINSIC RV<sup>40</sup> in cui 988 pazienti con indicazione ad impianto di ICD hanno ricevuto un dispositivo bicamerale, sono stati randomizzati a DDDR 60 bpm AVSH o a VVI 40 bpm e sono poi stati seguiti per un periodo medio di 10 mesi. La percentuale media di stimolazione ventricolare era del 10% nel gruppo DDD e

del 3% nel gruppo VVI. Al termine dello studio la stimolazione bicamerale risultava non inferiore a quella monocamerale con, anzi, delle riduzioni, sia pure non significative, tanto della mortalità totale (3.6% vs 5.1%,  $p = 0.23$ ) che dell'endpoint combinato di morte e ricovero per scompenso cardiaco (6.4% vs 9.5%,  $p = 0.07$ ). Da segnalare che anche in questo studio emergeva la relazione tra prognosi e percentuale di stimolazione ventricolare<sup>41</sup>, con l'outcome migliore nei pazienti con percentuale inferiore al 20% e con l'aumento significativo del rischio di eventi sfavorevoli per percentuali di pacing superiori al 50%.

L'ulteriore e forse decisivo passo avanti nella strategia di minimizzazione della stimolazione ventricolare è stata però l'introduzione di algoritmi quali l'AAISafeR® (Sorin Group) ed il MVP® (Medtronic), che funzionano in modalità AAI/R, quindi stimolando o sentendo l'attività atriale ma contemporaneamente monitorando la conduzione atrioventricolare. Nell'AAISafeR se due onde P consecutive sono bloccate, se 3 onde P su 12 non sono condotte, se 7 intervalli consecutivi eccedono un valore programmato (in genere 350 msec), se, infine, occorre una pausa ventricolare (programmabile tra 2 e 4 secondi), il pacemaker si commuta spontaneamente in modalità DDD/R. Il sistema ritorna in modalità AAI dopo il sensing di 12 onde R spontanee o dopo 100 cicli in DDD; la programmazione in DDD diviene fissa se più di 5 switches al giorno avvengono in 3 giorni consecutivi o se avvengono almeno 15 passaggi AAI/DDD nel corso della stessa giornata. Ovviamente mediante una riprogrammazione del pacemaker la modalità AAISafeR può essere riattivata in qualsiasi momento. Nel MVP, invece, in caso di un difetto transitorio della conduzione atrioventricolare (un intervallo AA privo di un battito ventricolare sentito) il pacemaker eroga nel battito successivo una stimolazione ventricolare di sicurezza ma continua a funzionare in modalità AAI, per commutarsi invece in modalità DDD/R per un minuto nell'evenienza di un difetto di conduzione persistente (due intervalli AA su 4 senza attività ventricolare). Prove per tornare alla conduzione atrioventricolare spontanea sono eseguite inibendo il pacing ventricolare per un ciclo ad intervalli a progressione geometrica (1, 2, 4, 8 min etc.), con il ritorno alla modalità AAI in caso di emergenza di attività spontanea.

Nel CAN-SAVE R trial<sup>42</sup> 208 pazienti senza fibrillazione atriale permanente e senza BAV di alto grado sono stati trattati con la modalità AAISafeR e dopo un intervallo di  $2 \pm 1$  mese la percentuale media di pacing ventricolare nella popolazione totale era 9.5%, con l'85% dei soggetti sotto l'11% ed il 90% sotto il fatidico 40% di stimolazione ventricolare. Nel sottogruppo senza BAV ( $n=114$ ) la percentuale media di stimolazione era 0.5% ed il 100% dei soggetti presentava una percentuale di pacing <11%.

Un altro studio<sup>43</sup> condotto su 96 pazienti impiantati sia per malattia del nodo del seno che per BAV ha mostrato a distanza di 6 mesi una percentuale di stimolazione ventricolare del 9%, con l'82% dei soggetti sotto al 10% di pacing.

Trenta pazienti, infine, con qualsiasi indicazione al pacing<sup>44</sup> sono stati randomizzati alla modalità AAISafeR vs DDD (intervallo AV 250 + 30 ms) per 3 mesi per poi essere sottoposti a crossover per un altro trimestre. Al termine dei 6 mesi complessivi la modalità AAISafeR riduceva significativamente la percentuale di stimolazione ventricolare (0.9% vs 51.3% e 2.94% vs

41.8%,  $p = 0.01$  e, rispettivamente,  $p = 0.001$ ). Nei 3 mesi di stimolazione DDD, inoltre, i diametri telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro aumentavano significativamente e la FE si riduceva significativamente (dal 67.98% al 60.62%,  $P = 0.0001$ ) mentre nessuna differenza si osservava durante la stimolazione AAISafeR.

Ancora più corposa è la casistica relativa al MVP. In una popolazione di 107 soggetti sottoposti ad impianto di pacemaker per ogni indicazione<sup>45</sup>, la mediana della percentuale di stimolazione ventricolare è risultata del 3.9%. Tale valore si riduceva all'1.4% nei soggetti con malattia del nodo del seno e saliva al 28.8% in quelli con BAV. Il 72% della popolazione totale presentava una percentuale di pacing ventricolare <40%: anche in questo caso il valore saliva all'86% in presenza di disfunzione del nodo del seno e scendeva al 50% se l'indicazione all'impianto era per un BAV. Utile notare che nei 26 pazienti con BAV di III grado la mediana della stimolazione ventricolare era 50.3%, che derivava dal 99.4% di stimolazione dei 7 soggetti con BAV persistente e dall'11.6% di quelli con BAV episodico.

Altri 129 pazienti con indicazioni miste (malattia del nodo del seno 42%, BAV 51%) all'impianto di pacemaker<sup>46</sup> sono stati randomizzati a MVP o DDD per un mese e poi sottoposti a crossover per un ulteriore mese. La mediana di stimolazione ventricolare era significativamente ridotta dal MVP (1.4% vs 89.6%,  $p < 0.001$ ) ed il 98% dei soggetti erano sotto il 40% di stimolazione.

L'algoritmo MVP è stato testato anche nei soggetti candidati ad impianto di ICD. Lo studio MVP Pilot<sup>47</sup> che includeva 30 soggetti randomizzati a MVP o DDD/R per una settimana con successivo crossover tra i due gruppi, ha evidenziato una significativa riduzione della percentuale di stimolazione ventricolare nel gruppo MVP (3.9% vs 81%,  $p < 0.0001$ ). Lo stesso risultato si è poi osservato anche in un altro studio<sup>48</sup>, in cui 181 pazienti candidati ad impianto di ICD e senza indicazioni al pacing sono stati randomizzati a MVP vs DDD/R e valutati dopo circa 45 giorni. La percentuale di pacing ventricolare è risultata infatti del 4% nel gruppo MVP e del 74% nel gruppo DDD ( $p < 0.0001$ ) ed il 90% dei soggetti presentava una percentuale di pacing <5%.

Il SAVE PACe Trial<sup>49</sup>, il più grosso degli studi sul MVP, è stato il primo studio che ha valutato un endpoint clinico. 1065 pazienti con malattia del nodo del seno e normale conduzione atrioventricolare ed intraventricolare sono stati randomizzati a MVP o DDD con intervallo AV tra 120 e 180 msec. Dopo un follow-up medio di circa 18 mesi la percentuale di stimolazione ventricolare era significativamente inferiore nel gruppo MVP (9.1% vs 99%,  $p < 0.001$ ), non vi erano differenze significative di mortalità (4.9% vs 5.4%,  $p = 0.54$ ) mentre l'endpoint primario, ossia l'incidenza di fibrillazione atriale, era significativamente ridotto (7.9% vs 12.7%,  $p = 0.004$ ) nei pazienti sottoposti a minimizzazione della stimolazione ventricolare. L'orgogliosa conclusione degli autori era che "dopo due decenni di trial clinici randomizzati coinvolgenti circa 7000 pazienti, questo studio mostra che le nuove modalità di stimolazione bicamerale nella malattia del nodo del seno sono superiori alla tecnologia dei pacemakers precedenti e che la riduzione della percentuale di stimolazione ventricolare che si ottiene previene la desincronizzazione ventricolare e quindi riduce il rischio di fibrillazione atriale".

Infine, la modalità di stimolazione MVP ha dimostrato anche una superiore capacità di riduzione della percentuale di stimolazione ventricolare nei

confronti degli algoritmi di ricerca della conduzione atrioventricolare spontanea mediante isteresi dell'intervallo AV<sup>50-51</sup>.

Nella nostra casistica personale (dati non pubblicati), 90 pazienti impiantati, per malattia del nodo del seno, blocco atrioventricolare o per necessità di defibrillatore, con device dotati degli algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare (AAISafeR® e MVP®) hanno presentato una media di stimolazione ventricolare del 27%, con il 72% dei pazienti sotto la soglia del 40% di pacing. Scorporando i dati nei vari sottogruppi, nei pazienti con disfunzione del nodo del seno la media di stimolazione è risultata del 10% (91% dei casi sotto il 40%), nei soggetti con BAV la media è stata del 51% (47% dei pazienti <40%) e, infine, i portatori di ICD hanno presentato un valore medio di stimolazione del 10% (88% dei soggetti con pacing <40%).

### Stimolazione biventricolare

Stante gli acclarati benefici dimostrati dalla terapia di risincronizzazione cardiaca mediante pacing biventricolare in pazienti con scompenso cardiaco e blocco di branca sinistra, è logico attendersi che tale modalità di stimolazione possa essere superiore alla sola stimolazione apicale ventricolare destra anche in assenza di scompenso o di difetti di conduzione intraventricolare. I dati al momento disponibili in letteratura sono però ancora non conclusivi.

Alcuni studi<sup>52-53</sup> sono di scarsa utilità in quanto hanno confrontato la stimolazione bicamerale con quella biventricolare in soggetti che, oltre ad avere un'indicazione al pacing, avevano in realtà anche una sostanziale indicazione alla terapia di risincronizzazione. Nello studio COMBAT<sup>52</sup>, infatti, tutti i pazienti erano in classe NYHA II-IV, la FE media era 30% e la durata media del QRS era di circa 150 msec. Simile la tipologia dei pazienti dell'HOBIPACE<sup>53</sup>, in cui la classe NYHA dei pazienti era  $3 \pm 0.6$ , la FE media era 26% e la durata media del QRS era 174 msec.

Altri tre studi hanno invece confrontato la stimolazione ventricolare destra con quella biventricolare in pazienti con fibrillazione atriale permanente valutando endpoints soft a 6 mesi dall'impianto.

Lo studio OPSITE<sup>54</sup> ha testato la stimolazione biventricolare (96% di successo procedurale) versus quella in apice del ventricolo destro in pazienti con fibrillazione atriale permanente destinati all'ablazione del nodo atrioventricolare od in pazienti con fibrillazione atriale permanente, scompenso cardiaco refrattario ai farmaci e funzione ventricolare depressa e/o blocco di branca sinistra. Lo studio che aveva come endpoints primari la capacità d'esercizio e la qualità di vita non è riuscito, come ammesso dagli stessi autori, a dimostrare la superiorità della stimolazione biventricolare.

Nel MUSTIC<sup>55</sup> sono stati arruolati 64 pazienti con classe NYHA III, FE <35% e bradifibrillazione atriale richiedente pacing permanente. Il protocollo prevedeva la randomizzazione a stimolazione ventricolare destra o biventricolare (87% di successo procedurale) con un disegno a crossover. Solo 39 soggetti completarono lo studio. La stimolazione biventricolare determinava un incremento significativo della distanza percorsa nel test dei 6 minuti ma solo in quei pazienti che ricevevano effettivamente tale terapia, mentre nessuna differenza veniva registrata quando l'analisi veniva effettuata secondo la cosiddetta "intention to treat".

Nel PAVE<sup>56</sup>, infine, 303 pazienti con fibrillazione atriale permanente sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare e con necessità di pacing ventricolare sono stati randomizzati alla stimolazione destra od a quella biventricolare (86% di successo procedurale). Quest'ultima ha indotto un aumento significativo della distanza coperta al 6 minutes walking test e della FE (46% vs 41%,  $p = 0.03$ ) rispetto al gruppo stimolato solo a destra.

In un altro studio, 50 pazienti con BAV di alto grado parossistico o permanente sono stati randomizzati da Albertsen et al<sup>57</sup> a stimolazione DDD o biventricolare (100% di successo procedurale). In entrambi i gruppi la percentuale di stimolazione ventricolare era del 100%. Dopo 12 mesi non vi erano differenze significative della FE tra i due gruppi (57% nel gruppo DDD vs 60% nel gruppo BIV) anche se nel gruppo con pacing bicamerale la FE diminuiva nel corso dello studio (dal 59.7 al 57.2%) mentre lo stesso parametro aumentava nel gruppo sottoposto a stimolazione biventricolare (da 58.9 a 60.1%). La differenza tra il valore di FE a 12 mesi e quello basale tra i due gruppi risultava statisticamente significativa ( $p = 0.007$ ).

Lo studio più rinomato sull'argomento è senz'altro il Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE)<sup>58</sup>, che ha arruolato pazienti con normale frazione d'eiezione (valore medio circa 60%) ed indicazione al pacing per malattia del nodo del seno o BAV. I pazienti venivano sottoposti ad impianto di un pacemaker biventricolare (92% di successo procedurale) e quindi randomizzati ( $n = 177$ ) alla stimolazione DDD o biventricolare. Da segnalare che nel gruppo DDD la percentuale di stimolazione è risultata del 97%. A 12 mesi il gruppo con stimolazione ventricolare destra aveva un valore di FE significativamente inferiore rispetto al gruppo con stimolazione biventricolare (54.8% vs 62%,  $p < 0.001$ ). Nel corso dei 12 mesi dello studio il gruppo DDD presentava una riduzione assoluta della FE di 6.7 punti percentuali, mentre nessuna variazione si verificava nel gruppo biventricolare. Al termine dello studio 8 pazienti sottoposti a stimolazione destra e 1 trattato con pacing biventricolare avevano una FE  $< 45\%$ . La conclusione degli autori era che la stimolazione apicale del ventricolo destro ha effetti deleteri sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro in pazienti con normale FE ed indicazione a pacing antibradicardico e che tale rimodellamento cardiaco può essere prevenuto dal ricorso alla stimolazione biventricolare. Questo studio conferma in effetti gli effetti deleteri della stimolazione apicale del ventricolo destro, ma lascia perplessi l'alta percentuale di pacing nel gruppo DDD anche in considerazione del fatto che il 38% dei pazienti erano impiantati per una disfunzione del nodo del seno e che quindi potrebbero e dovrebbero ricevere percentuali di stimolazione estremamente inferiori. Con valori così alti, e verosimilmente non necessari, di percentuale di stimolazione ventricolare, il confronto tra i due gruppi risulta falsato in partenza opponendo alla terapia teoricamente superiore (la stimolazione biventricolare) gli aspetti peggiori di quella teoricamente inferiore.

Altri trial, BIOPACE<sup>59</sup>, BLOCK HF<sup>60</sup> e PREVENT-HF<sup>61</sup>, che confrontano la stimolazione apicale destra e la stimolazione biventricolare, sono attualmente in corso; essi valuteranno tra gli altri endpoint anche la mortalità, ma sfortunatamente potrebbero risentire del mancato utilizzo degli algoritmi di minimizzazione della stimolazione ventricolare.

Sulla base dei dati al momento disponibili ed in attesa dei risultati degli studi in corso, la stimolazione biventricolare, con la sua maggiore complessità

e durata di impianto, la sua inferiore percentuale di successo, il maggior tasso di complicanze ed i costi superiori, non sembra pertanto giustificata in tutti i pazienti con indicazione al pacing e specialmente in quelli in cui sia attesa una bassa percentuale di stimolazione ventricolare.

Molto più robuste, invece, sono le evidenze a favore dell'upgrading a stimolazione biventricolare in quei pazienti che, sottoposti a pacing cronico in apice del ventricolo destro, sviluppano segni e sintomi di scompenso cardiaco. I dati positivi derivano da tre soli studi randomizzati<sup>62-64</sup> condotti peraltro su piccoli numeri di pazienti (al massimo 44), per un periodo di tempo limitato (4-6 mesi) e senza valutare endpoints pesanti. Ciò nonostante i risultati di questi studi sono consistenti tra loro e concordano pienamente con gli altri studi non randomizzati disponibili in letteratura<sup>65-70</sup>, anche questi, per onore del vero, penalizzati dalla scarsa numerosità dei pazienti arruolati e dalla relativa brevità del follow-up, nell'indicare che in pazienti con classe NYHA III-IV, FE <40% ed alta percentuale di stimolazione del ventricolo destro l'upgrading a biventricolare migliora la classe funzionale, incrementa la FE del ventricolo sinistro e riduce i diametri ventricolari. Alla luce di tali dati nella specifica tipologia di pazienti prima delineata, l'upgrading a stimolazione biventricolare sembra una procedura giustificata sebbene anche in questo caso si avverta l'esigenza di ampi studi clinici randomizzati.

## Conclusione

La stimolazione apicale isolata del ventricolo destro ha senza dubbio effetti emodinamici sfavorevoli. Le conseguenze cliniche di tali effetti non sono però una costante assoluta, verificandosi in meno della metà dei soggetti cronicamente sottoposti a tale stimolazione<sup>71-73</sup> e dipendono sicuramente dai livelli basali di funzione ventricolare sinistra, dalla percentuale di stimolazione ventricolare (divenendo particolarmente rilevanti per frequenze di stimolazione superiori al 40%), dalla durata di esposizione al pacing ventricolare<sup>73</sup>, dalla presenza preimpianto di scompenso cardiaco o di pregresso infarto miocardico nonché dalla durata del QRS spontaneo e stimolato. Allo stato attuale delle conoscenze, nessun sito alternativo di stimolazione ventricolare destra si è dimostrato sicuramente superiore all'apice ed anche la stimolazione biventricolare, teoricamente superiore, non ha mostrato ancora benefici tali da controbilanciare la sua maggiore complessità e durata di impianto, la sua inferiore percentuale di successo (intorno al 90% negli studi presi in esame), il maggior tasso di complicanze ed i costi superiori ed il suo impiego non sembra pertanto al momento raccomandabile in tutti i pazienti con indicazione al pacing.

Alla luce di quanto fino ad ora affermato, una ragionevole ed economicamente sostenibile strategia clinica potrebbe prevedere di stratificare i pazienti in base alla loro funzione ventricolare sinistra ed alla percentuale attesa di pacing. Nei soggetti con buona funzione ventricolare sinistra e con verosimile bassa necessità di stimolazione ventricolare, quali ad esempio quelli con disfunzione isolata del nodo del seno o con blocchi atrioventricolari parossistici sembra giustificato l'utilizzo della stimolazione bicamerale con gli algoritmi di minimizzazione del pacing. Nei soggetti con bassa funzione ventricolare sinistra ed alta necessità di stimolazione ventricolare, come quelli con blocchi

atrioventricolari permanenti, dovrebbe essere invece preferita la stimolazione biventricolare. Nei gruppi intermedi, invece, quelli cioè con funzione contrattile conservata ma con elevata previsione di pacing, oppure quelli con funzione contrattile ridotta ma in cui è lecito attendersi una bassa frequenza di stimolazione, potrebbe essere opportuno il ricorso alla stimolazione bicamerale (o monocamerale in caso di fibrillazione atriale) con gli algoritmi di minimizzazione del pacing, monitorando però attentamente sia l'andamento clinico che quello ecocardiografico onde procedere a tempestivo upgrading alla stimolazione biventricolare in caso di comparsa o di peggioramento dei segni e sintomi di scompenso cardiaco. Ovviamente sarebbe auspicabile che tali strategie terapeutiche venissero vagliate in ampi studi clinici.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wiggers C.* The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73:346-378
- 2) *Nahlawi M, Waligora M, Spies SM et al.* Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1883-88
- 3) *Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP.* Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2093-2100
- 4) *Prinzen FW, Peschar M.* Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:484-498
- 5) *Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al.* Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259:H300-H308
- 6) *Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT et al.* Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1735-42
- 7) *Tse H-F, Lau CP.* Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:744-749
- 8) *Nielsen JC, Botcher M, Nielsen TT et al.* Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber or dual chamber pacing – effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1453-1461
- 9) *Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al.* Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130:1045-53
- 10) *Van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T et al.* Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98:588-595
- 11) *Lee MA, Dae MW, Langberg JL et al.* Effects of long-term right ventricular pacing on left ventricular perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:225-232
- 12) *Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al.* Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000; 342:1385-91
- 13) *Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al.* Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854-62
- 14) *Toff WD, Camm J, Skehan D et al.* Single-chamber versus dual-chamber pacing

- for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005; 353:145-155
- 15) *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; 350:1210-16
  - 16) *The DAVID Trial Investigators.* Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002; 288:3115-23
  - 17) *Hayes JJ, Sharma AD, Love JC et al.* Abnormal conduction increases risk of adverse outcome from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1628-33
  - 18) *Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE et al.* The DAVID (dual chamber and VVI implantable defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:872-880
  - 19) *Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al.* Adverse effects 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; 107:2932-37
  - 20) *Steinberg JS, Fischer A, Wang P et al.* The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:359-365
  - 21) *Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M et al.* Permanent, direct his-bundle pacing. A novel approach to cardiac pacing in patients with normal his-purkinje activation. *Circulation* 2000; 101:869-877
  - 22) *Deshmukh P, Romanyshyn M.* Direct his-bundle pacing: present and future. *PACE* 2004; 27:862-870
  - 23) *Zanon F, Baracca E, Aggio S et al.* A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:29-33
  - 24) *Occhetta E, Bortnik M, Magnani A et al.* Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938-45
  - 25) *Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL et al.* Comparison of right ventricular outflow tract and apical permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997; 79:209-212
  - 26) *Gold MR, Shorofsky SR, Metcalf MD et al.* The acute hemodynamic effects of right ventricular septal pacing in patients with congestive cardiac failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:679-681
  - 27) *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; 96:3273-77
  - 28) *Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C et al.* Systolic and diastolic function with alternate and combined sita pacing in the right ventricle. *PACE* 1998; 21:1077-84
  - 29) *Victor F, Leclercq C, Mabo P 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; 32:311-316
  - 30) *Schwaab B, Frohlig G, Alexander C 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
  - 31) *Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE et al.* A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22:1234-39
  - 32) *Tse HF, Wong KK, Tsang V et al.* Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effects of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1451-58
  - 33) *Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X et al.* Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrilla-

- tion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1180-86
- 34) *Vanerio G, Vidal JL, Fernandez BP et al.* Medium- and long-term survival after pacemaker implant: improved survival with right ventricular outflow tract pacing. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 21:195-201
  - 35) *Kypta A, Steinwender C, Kammler J et al.* Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *Europace* 2008; 10:574-579
  - 36) *Victor F, Mabo P, Mansour H et al.* A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:238-242
  - 37) *Kaye G, Stambler BS, Yee R et al.* Search for the optimal right ventricular pacing site: design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. *PACE* 2009; 32:426-433
  - 38) *Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK et al.* AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *PACE* 2001; 24:358-365
  - 39) *Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT et al.* Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999; 1:113-120
  - 40) *Olshansky B, Day JD, Moore S et al.* Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AVSH in ICDs) Study. *Circulation* 2007; 115:9-16
  - 41) *Olshansky B, Day JD, Lerew DR et al.* Eliminating right ventricular pacing may not be best for patients requiring implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2007; 4:886-891
  - 42) *Thibault B, Simpson C, Gagné CE et al.* Impact of AV conduction disorders on SafeR mode performance. *PACE* 2009; 32:S321-S235
  - 43) *Pioger G, Leny G, Nitzsche R et al.* AAIsafeR limits ventricular pacing in unselected patients. *PACE* 2007; 30:S66-S70
  - 44) *Xue-Jun R, Zhihong H, Ye W et al.* A clinical comparison between a new dual-chamber pacing mode-AAIsafeR and DDD mode. *Am J Med Sci* 2010; 339(2):145-147
  - 45) *Milasinovic G, Tscheliessnigg K, Boehmer A et al.* Percent ventricular pacing with managed ventricular pacing mode in standard pacemaker population. *Europace* 2008; 10:151-155
  - 46) *Gillis AM, Pürerfellner H, Israel CW et al.* Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *PACE* 2006; 29:697-705
  - 47) *Sweeney MO, Shea JB, 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; 1:160-167
  - 48) *Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D et al.* Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:811-817
  - 49) *Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E et al.* Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1000-08
  - 50) *Pürerfellner H, Brandt J, Israel C et al.* Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients. *PACE* 2008; 31:167-176
  - 51) *Murakami Y, Tsuboi N, Inden Y et al.* Difference in percentage of ventricular pacing between two algorithms for minimizing ventricular pacing: results of the IDEAL RVP (Identify the Best Algorithm for Reducing Unnecessary Right Ventricular Pacing) study. *Europace* 2010; 12:96-102
  - 52) *Martinelli M, Freitas de Siqueira S, Costa R et al.* Conventional versus biventricular

- cular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT Study. *Journal of Cardiac Failure* 2010; 16:293-300
- 53) *Kindermann M, Hennen B, Jung J et al.* 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
  - 54) *Brignole M, Gammage M, Puggioni E et al.* Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:712-722
  - 55) *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; 23:1780-87
  - 56) *Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al.* Left ventricular-based cardiac stimulation Post AV nodal ablation Evaluation (The PAVE Study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1160-65
  - 57) *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; 10:314-320
  - 58) *Yu CM, Chan JYS, Zhang Q et al.* Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361:2123-34
  - 59) *Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH et al.* 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; 8:629-635
  - 60) *Curtis AB, Adamson PB, Chung E et al.* Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:965-971
  - 61) *De Teresa E, Gomez-Doblas JJ, Lamas G et al.* Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: rationale and design of the PREVENT-HF study. *Europace* 2007; 9:442-446
  - 62) *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 RC-CHF Study. *PACE* 2007; 30:S23-S30
  - 63) *Höijer CJ, Meurling C, Brandt J.* Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006; 8:51-55
  - 64) *Van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T et al.* Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010; 12:223-229
  - 65) *Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y et al.* Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007; 9:869-874
  - 66) *NG K, Kedia N, Martin D et al.* The benefits of biventricular pacing in heart failure patients with narrow QRS, NYHA class II and right ventricular pacing. *PACE* 2007; 30:193-198
  - 67) *Laurenzi F, Achilli A, Avella A et al.* Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *PACE* 2007; 30:1096-04
  - 68) *Marai I, Gurevitz O, Carasso S et al.* Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *PACE* 2006; 29:880-884
  - 69) *Lemoine S, Sadoul N, Blangy H, et al.* Effects of ventricular resynchronization in previously paced patients developing refractory heart failure. *Archives of Cardiovascular Disease* 2008; 101:605-609

- 70) *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
- 71) *Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP et al.* The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003; 24:1143-52
- 72) *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
- 73) *Zhang XH, Chen H, Siu CW et al.* New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:136-141