



ALMA MATER STUDIORUM- UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Programma di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia della Insufficienza Cardiaca

In collaborazione con:

IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

**GLI EFFETTI DELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA IN
PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE PERMANENTE
SULLA SOPRAVVIVENZA A LUNGO-TERMINE:
L'IMPORTANZA DELL'ABLAZIONE DEL NODO ATRIO-VENTRICOLARE**

Coordinatore del Corso:

Chiar.mo Prof. ANGELO BRANZI

Dottorando:

Dr. FRANÇOIS REGOLI

Relatore:

Chiar.mo Prof. ROBERTO FERRARI

Correlatore:

Chiar.mo Dr. MAURIZIO GASPARINI

Anno Accademico 2006-2007

INDICE

Sintesi	Pag. 1
1. Introduzione	Pag. 4
2. Scopo della tesi	Pag. 14
3. Metodi	Pag. 15
Disegno	Pag. 15
Pazienti	Pag. 15
Classificazione delle cause di morte	Pag. 16
Procedura d'impianto e programmazione	Pag. 17
Analisi statistica	Pag. 19

4. Risultati	Pag. 21
Sopravvivenza a lungo-termine stratificato secondo ritmo	Pag. 21
Sopravvivenza a lungo-termine di pazienti con fibrillazione atriale stratificati secondo strategia di controllo della frequenza cardiaca	Pag. 22
5. Discussione	Pag. 32
Gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente in confronto a ritmo sinusale	Pag. 32
L'importanza dell'ablazione del nodo AV in pazienti con fibrillazione atriale permanente	Pag. 34
Limitazioni dello studio	Pag. 36
Conclusioni	Pag. 38

6. Bibliografia	Pag. 39
7. Appendice	Pag. 46
Ringraziamenti	Pag. 47

SINTESI

La terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) è un presidio non farmacologico che riduce la mortalità e la morbosità nei pazienti con scompenso refrattario alla terapia medica.

La maggior parte dei dati riguardanti gli effetti della TRC coinvolgono i pazienti con le indicazioni consolidate seguenti: classe NYHA III-IV, ritardo della conduzione ventricolare ($QRS \geq 120$ msec), disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) ed **ritmo sinusale** (RS). Mentre è noto che la fibrillazione atriale permanente (FA) sia presente in una porzione consistente dei pazienti con scompenso cardiaco, vi sono pochi dati riguardanti la sopravvivenza e gli effetti a lungo-termine della TRC in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale (FA); la maggior parte degli studi sono osservazionali ed hanno dimostrato che la TRC potrebbe conferire dei benefici a corto e medio termine anche in pazienti con FA permanente. Solo recentemente un ampio studio osservazionale ha descritto che, a lungo-termine, la TRC migliora significativamente la capacità funzionale, la frazione di eiezione e induce il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro solamente in quei pazienti con FA dove la TRC viene combinata con l'ablazione del nodo atrio-ventricolare (NAV). La strategia ablativa del NAV infatti conferendo una stimolazione completa e costante, permette di eliminare gli effetti del ritmo spontaneo di FA (ritmo irregolare e tendenzialmente tachicardico) che

interferisce in maniera importante con la stimolazione biventricolare in particolare durante gli sforzi fisici.

Sulla base di queste premesse il presente studio si propone di valutare gli effetti a lungo-termine della TRC su pazienti con scompenso cardiaco e FA permanente focalizzando su due aspetti principali: 1) confrontando la sopravvivenza di pazienti con FA permanente rispetto ai pazienti in RS; 2) confrontando la sopravvivenza di pazienti in FA suddivisi secondo la modalità di controllo della frequenza con somministrazione di farmaci antiaritmici (gruppo FA-farm) oppure mediante controllo ablazione del NAV (gruppo FA-abl).

Metodi e risultati

Sono presentati i dati di 1303 pazienti sottoposti consecutivamente ad impianto di dispositivo per la TRC e seguiti per un periodo mediano di 24 mesi. Diciotto pazienti sono stati persi durante il follow-up per cui la popolazione dello studio è rappresentata da una popolazione totale di 1295 pazienti di cui 1042 in RS e 243 (19%) in FA permanente. Nei pazienti con FA il controllo della frequenza cardiaca è stato effettuato mediante la somministrazione di farmaci anti-aritmici (gruppo FA-farm: 125 pazienti) oppure mediante ablazione del NAV (FA-abl: 118 pazienti).

Rispetto ai pazienti in RS, i pazienti in FA permanente erano significativamente più vecchi, più spesso presentavano eziologia non-ischemica, avevano una frazione di eiezione più elevata al pre-

impianto, una durata del QRS minore e erano più raramente trattati con un defibrillatore. Lungo un follow-up mediano di 24 mesi, 170/1042 pazienti in RS e 39/243 in FA sono deceduti (l'incidenza di mortalità a 1 anno era di 8,4% e 8,9%, rispettivamente). I rapporti di rischio derivanti dall'analisi multivariata con il 95% dell'intervallo di confidenza (HR, 95% CI) erano simili sia per la morte per tutte le cause che per la morte cardiaca (0.9 [0.57-1.42], $p=0.64$ e 1.00 [0.60-1.66] $p=0.99$, rispettivamente). Fra i pazienti con FA, il gruppo FA-abl presentava una durata media del QRS minore ed era meno frequentemente trattato con il defibrillatore impiantabile rispetto al gruppo FA-farm. Soli 11/118 pazienti del FA-abl sono deceduti rispetto a 28/125 nel gruppo FA-farm (mortalità cumulativa a 1 anno di 9,3% e 15,2% rispettivamente, $p<0.001$), con HR, 95% CI per FA-abl vs FA-farm di 0.15 [0.05-0.43], $p<0.001$ per la mortalità per tutte le cause, di 0.18 [0.06-0.57], $p=0.004$ per la mortalità cardiaca, e di 0.09 [0.02-0.42], $p<0.002$ per la mortalità da scompenso cardiaco.

Conclusioni:

I pazienti con scompenso cardiaco e FA permanente trattati con la TRC presentano una simile sopravvivenza a lungo-termine di pazienti in RS. Nei pazienti in FA l'ablazione del NAV in aggiunta alla TRC migliora significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola TRC; questo effetto è ottenuto primariamente attraverso una riduzione della morte per scompenso cardiaco.

1. INTRODUZIONE

La terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) è diventata un importante presidio terapeutico nell'approccio non-farmacologico per la cura di alcuni pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. Ampi studi multicentrici, randomizzati (1-9) hanno dimostrato che la TRC migliora la funzione ventricolare sinistra e riduce la morbosità e la mortalità legati alla sindrome dello scompenso cardiaco. Sulla base di evidenze attuali, la TRC è indicata in pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata (classe NYHA III-IV) refrattario alla terapia medica, con funzione ventricolare sinistra severamente compromessa, con un ritardo di conduzione ventricolare (durata del complesso QRS \geq 120 msec) e in **ritmo sinusale** (RS). Vi sono varie aree mal-definite nelle quali la TRC potrebbe svolgere un ruolo importante. Una di queste è rappresentata da pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente (FA).

Mentre le linee guida stabiliscono che la TRC debba essere applicata in pazienti con ritmo sinusale, e effettivamente una gran parte degli studi hanno escluso pazienti con FA (10), nella realtà clinica circa 20-25% dei pazienti trattati con TRC in Europa (11) hanno FA permanente. La concomitanza di FA e di un difetto della conduzione ventricolare nello scompenso cardiaco sono indici di prognosi sfavorevole e identificano pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori (12-16). Questo è dovuto al fatto che tale condizione abbina gli effetti deleteri del difetto di conduzione

ventricolare sulla funzione sistolica ventricolare sinistra alla irregolarità del ritmo della FA (disfunzione diastolica). Tuttavia, dati che supportano l'uso della TRC in questo sottogruppo di pazienti rimangono limitati. Come presentato nella Tabella 1, nel loro insieme gli studi che hanno valutato gli effetti della TRC nella FA permanente sono osservazionali, sono stati praticati su pochi pazienti seguiti per periodi relativamente brevi. Come si può spiegare una tale scarsità di dati in rapporto ad un problema così rilevante (5, 17-23, Tabella 1)?

Forse la risposta a questa domanda si trova nelle difficoltà che si incontrano nella gestione della TRC in questi pazienti. In primo luogo, il ritmo medio-alto ed irregolare derivante dalla FA spontanea compete con la stimolazione biventricolare e spesso la inibisce. Un recente studio (23) ha mostrato che nei pazienti con scompenso cardiaco, con FA e con una preservata conduzione atrio-ventricolare, (anche con percentuale di stimolazione biventricolare apparentemente elevata: >85%- derivato dai contatori dei dispositivi), durante il follow-up non avvengono cambiamenti significativi della capacità di esercizio, della frazione di eiezione o del volume tele-sistolico. Queste osservazioni sono state descritte anche se tutti i pazienti erano trattati in maniera ottimale sia con terapia cronotropa negativa sia mediante attivazione delle modalità di regolazione della frequenza ("ventricular rate regularization"- VRR e modalità "trigger"). Questi dati rinforzano quindi l'idea che il ritmo da FA rappresenti un importante fattore interferente con la adeguata erogazione della TRC.

Un altro problema clinico rilevante per questi pazienti deriva dalla necessità dell'uso combinato di amiodarone, digitale e beta-bloccante per il controllo della frequenza cardiaca. Tali trattamenti possono causare una sovrapposizione delle finestre di rilevamento del defibrillatore: le terapie di pacing anti-tachicardico o il DC shock potrebbero essere attivati in maniera inappropriata durante delle crisi parossistiche di FA a rapida risposta, oppure, vice versa, una tachicardia ventricolare potrebbe essere rallentata fuori dalla finestra di rilevamento pre-stabilita. Finalmente, il problema di interventi inappropriati riguardanti i defibrillatori impiantabili durante FA, si ritrova in circa il 30% di tutti gli interventi (24) e possiede un importante impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti.

Una strategia potenzialmente utile per una migliore gestione della TRC potrebbe essere l'ablazione del nodo atrio-ventricolare (NAV). L'ablazione del NAV, comunemente effettuata in pazienti sintomatici per cardiopalmo e dispnea con FA a rapida risposta ventricolare, refrattaria al controllo della frequenza cardiaca mediante terapia medica, fa parte della strategia convenzionale "ablate and pace" (25-27). Finora, nei pazienti con FA trattati con TRC l'applicazione dell'ablazione del NAV è stata limitata a pazienti selezionati nei quali la FA ad elevata frequenza (o episodi di tachicardia atriale) ha provocato degli shock inappropriati. Nei pazienti con scompenso cardiaco e FA trattati con TRC, alcuni dati (vedi Tabella 1) suggeriscono che l'ablazione del NAV potrebbe essere utile per ottimizzare l'erogazione della CRT, perché cancellerebbe gli effetti deleteri di un ritmo competitivo spontaneo ed irregolare. Pertanto,

il razionale dell'aggiunta dell'ablazione del NAV alla TRC differisce radicalmente dall'approccio "ablate and pace" convenzionale.

Come mostrato nella Tabella 1, alcuni studi (19, 20, 22) hanno indagato gli effetti acuti (a corto-termine) della TRC in pazienti con scompenso cardiaco e FA ed hanno osservato che tale approccio conferiva un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra, una riduzione del rigurgito mitralico ed un incremento della capacità di esercizio. Altri studi (5, 17, 18, 21, 23) hanno preso in esame gli effetti cronici della TRC e hanno riportato miglioramenti della classe funzionale NYHA, della capacità di esercizio e della funzione ventricolare sinistra globale. Questi benefici sembrano limitati ai pazienti con FA e NAV precedentemente ablato oppure con ritmo spontaneo da FA a lenta risposta ventricolare.

Un ampio studio osservazionale, prospettico ha preso in esame in modo specifico gli effetti dell'ablazione del NAV sull'erogazione della TRC (23), in un gruppo di circa 160 pazienti con FA, seguiti fino a 4 anni (Figura 1 A-D). Questo studio ha rilevato che la TRC produce miglioramenti della funzione ventricolare sinistra globale e della capacità di esercizio in maniera del tutto simile sia in pazienti con RS che in pazienti con FA. Il gruppo con FA era suddiviso in due sottogruppi con applicazione o meno dell'ablazione del NAV. Solo i pazienti che sono stati sottoposti a ablazione del NAV hanno dimostrato dei miglioramenti significativi della funzione ventricolare sinistra globale, del volume ventricolare sinistro telesistolico e della capacità di esercizio (Fig. 1A-C). Inoltre, una proporzione significativamente maggiore di

pazienti “responders” (definiti attraverso la presenza di una riduzione \geq 10% del volume tele-sistolico notoriamente usato per valutare il processo di rimodellamento inverso) è stata osservata a 12 mesi nel gruppo sottoposto ad ablazione del NAV (68%) in confronto al gruppo non ablato (18%)(Fig.1D). In pazienti con FA e conduzione del NAV preservata, trattato con una combinazione di farmaci cronotropi negativi, nessun beneficio sostanziale in seguito alla TRC è stato osservato, e questo, malgrado l'apparentemente elevata percentuale di stimolazione biventricolare ($>85\%$, media 88,2%) derivata dai contatori. Da queste osservazioni, emergono diversi messaggi importanti elencati qui sotto:

- Una percentuale di stimolazione apparentemente elevata (derivata dai contatori) non è necessariamente indicativa di una efficace erogazione della TRC. Nel FA, anche una frequenza ventricolare media è da considerarsi “irregolare” e può interferire con la corretta ed adeguata erogazione della TRC (28, 29);
- Inoltre, la presenza di FA a frequenza elevata, particolarmente durante esercizio, provoca la perdita completa della cattura biventricolare;
- La presenza di battiti di fusione e pseudo-fusioni vengono contati dal dispositivo come battiti stimolati ma questi non sono efficaci battiti di cattura biventricolare. Pertanto, la percentuale di stimolazione biventricolare derivante dal dispositivo è da considerarsi una netta sovrastima dell'effettiva erogazione della TRC. L'erogazione della TRC dovrebbe essere determinata dal

conteggio dei battiti “realmente catturati” dalla stimolazione biventricolare nel tempo; tuttavia, finora, questo dato non è tecnicamente valutabile con precisione.

- Per superare queste limitazioni nei pazienti con FA potrebbe essere necessario arrivare ad una percentuale di stimolazione che si avvicina al 100%. Per questo, potrebbe essere necessario ricorrere all'ablazione del NAV.

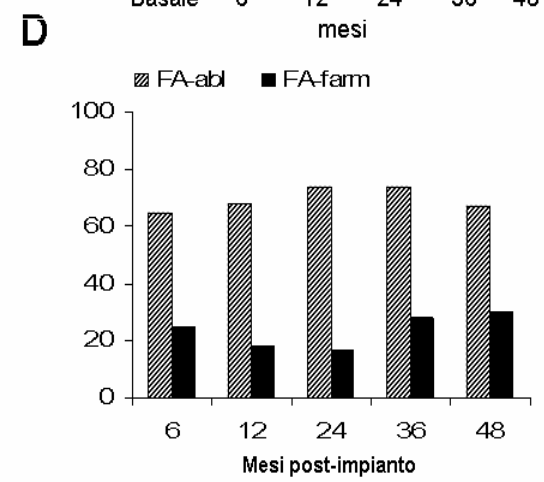
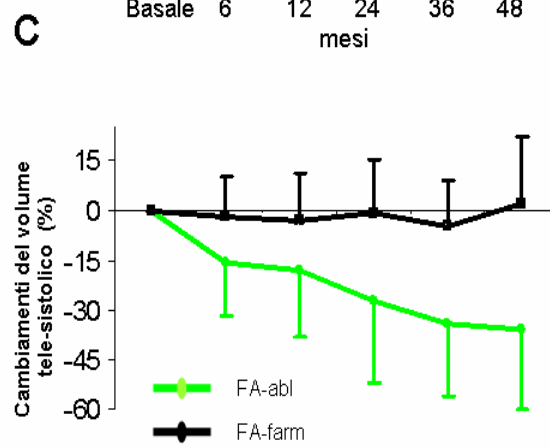
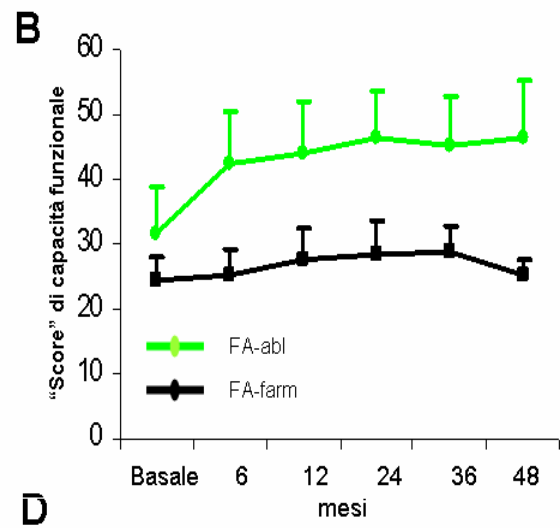
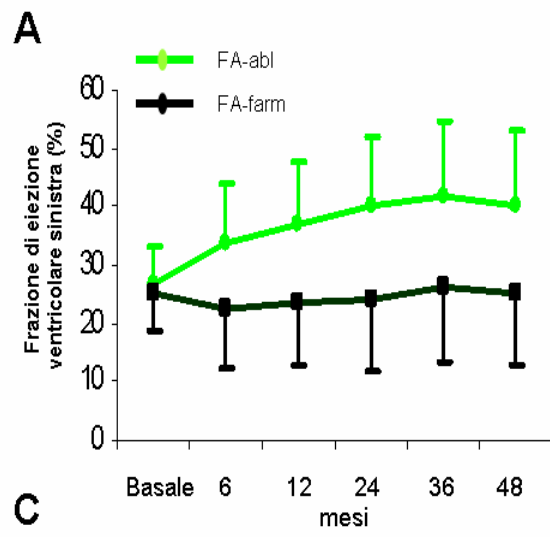
Tabella 1. Studi sulla terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione permanente.

Studio	Criteri d'inclusione	Durata e disegno	Pz FA	Endpoints (e.p.)	Risultati in pz con FA trattati con TRC*
Linde et al. (5)	NYHA III-IV	12 mesi, comparativo, crossover	33	6-MWT, pVO ₂ , NYHA, QOL, EF, MR	Migliora tutti gli e.p.
Leon et al. (17)	NYHA III-IV Precedente abl NAV & RVP	≥ 6 mesi, osservazionale	20	NYHA, EF, LVEDD & LVESD, Hosp	Migliora tutti gli e.p.
Leclercq et al. (18)	NYHA III FA a frequenza ventricolare bassa	6 mesi controlato, crossover, randomizzato	59	6-MWT, pVO ₂ , QOL, Hosp	Migliora tutti gli e.p. (tuttavia, alto n. di "drop-outs")
Garrigue et al. (19)	NYHA III-IV Precedente abl del NAV	2 mesi, randomizzato, crossover	13	PEA, 6-MWT, pVO ₂	Migliora tutti gli e.p.
Puggioni et al. (20)	FA permanente Precedente abl del NAV Non tutti con bassa FE	Acuto, comparativo, crossover	44	EF, MR, QRS width shortening	Migliora tutti gli e.p. (TRC attraverso LVP)
Molhoek et al.(21)	NYHA III-IV	Comparativo	30	QOL, 6-MWT	Migliora tutti gli e.p.
Hay et al.(22)	NYHA II-IV Blocco AV	Acuto, comparativo, crossover,	9	Dp/dt, rilascio isovolumetrico	Migliora tutti gli e.p.
Gasparini et al.(23)	NYHA II-IV	Fino a 4 anni, comparativo, prospettico, osservazionale, abl NAV con criterio <85% BVP% according to BVP % ≤ 85% criteria	162	EF, LVEDV, NYHA, punteggio funzionale, stato di responder	EF, NYHA, capacità funzionale, LVEDD, stato di responder migliora solo in pazienti con FA sottoposti ad ablazione del NAV

Elenco delle abbreviazioni: e.p.: endpoints; 6-MWT: distanza camminata in 6 minuti; pVO₂: picco di consumo di ossigeno; QOL: Qualità di vita; EF:frazione di eiezione ventricolare sinistra; MR: rigurgito mitralico; NAV: nodo atrio-ventricolare; LVEDD: diametro ventricolare sinistro tele-diastolico; LVESD: diametro ventricolare sinistro tele-sistolico; PEA: accelerometro del picco endocardico; LVESV: volume tele-sistolico ventricolare sinistro.

* I dati si riferiscono alla terapia di resincronizzazione cardiaca applicata attraverso la stimolazione biventricolare.

Figura 1: La figura è stata adattata dal lavoro di Gasparini e colleghi (23). Aggiungere l'ablazione del nodo atrio-ventricolare (NAV) alla TRC in pazienti con scompenso cardiaco ed FA permanente produce dei miglioramenti significativi della frazione di eiezione (1-A), della capacità funzionale (1-B) e del volume tele-sistolico (1-C). Inoltre, la proporzione dei pazienti responder con FA permanente (1-D) (definito come riduzione del volume tele-sistolico $\geq 10\%$) è significativamente maggiore quando l'ablazione del NAV complementa la TRC. AF-abl: pazienti con FA trattati con TRC ed ablazione del NAV; FA-Farm: pazienti con FA trattati solo con la TRC.



2. SCOPO DELLO STUDIO

L'ablazione del NAV, come già specificato, conferisce una adeguata erogazione della TRC e produce un importante miglioramento della funzione ventricolare sinistra sistolica globale in pazienti con scompenso cardiaco ed FA. Questi miglioramenti sono stati correlati ad una prognosi favorevole nei pazienti in ritmo sinusale (18). La domanda si pone quindi di verificare se tali miglioramenti già osservati anche nei pazienti in FA potrebbero anche essi tradursi in una prognosi favorevole. Pertanto, lo scopo del presente lavoro è quello di indagare gli effetti della TRC sulla sopravvivenza a lungo-termine in pazienti con scompenso cardiaco e FA permanente comparato a quelli in ritmo sinusale; inoltre, questo studio mira a determinare in che modo l'aggiunta dell'ablazione del NAV influisca sulla sopravvivenza a lungo-termine di questo sotto gruppo di pazienti.

3. METODI E PAZIENTI

Disegno

Lo studio Multicentrico Osservazionale Longitudinale (MILOS-Multicenter Observational Study) rappresenta un registro pre-definito che comprende tutti i pazienti consecutivamente sottoposti ad impianto di elettrostimolatori biventricolari per la TRC (CRT-P) oppure elettostimolatori biventricolare con associata funzione di defibrillazione compiuti fra il 1° agosto 1995 e il 1° agosto 2004 da 2 Centri Italiani e 2 Centri Tedeschi (22).

Pazienti

Fra i 1303 pazienti arruolati nel registro, 18 avevano dati incompleti o che erano stati persi nel follow-up: i rimanenti 1285 con informazioni complete sul ritmo cardiaco e sopravvivenza rappresentano la popolazione di questo studio.

Due cento quaranta tre (19%) pazienti erano in FA permanente al momento dell'impianto, mentre i rimanenti 1042 erano in ritmo sinusale. Circa la metà dei pazienti con FA (n=118, 9,2% della casistica) erano stati sottoposti ad ablazione del NAV all'interno dei 3 mesi dopo l'impianto.

La scelta di effettuare l'ablazione del NAV era basata principalmente sul rilevamento di una erogazione della TRC sub-ottimale dovuta

all'interferenza di battiti di fusione, pseudo-fusione o battiti spontanei competitivi che inibivano la stimolazione biventricolare. Queste valutazioni venivano eseguite attraverso il monitoraggio Holter ECG nelle 24 ore oppure derivate dai contatori dei dispositivi.

Per le potenziali implicazioni cliniche dell'ablazione del NAV (dipendenza da pace-maker), l'indicazione all'ablazione era basata su una attenta valutazione dell'effettiva stimolazione biventricolare effettuata dai medici più esperti di ogni Centro. In considerazione del fatto che questo approccio non faceva parte delle cure convenzionali e convalidate, l'approvazione formale era stata ottenuta dal comitato etico di ogni istituzione ospedaliera. Tutti i pazienti hanno espresso il loro consenso ad essere sottoposti alla procedura ablativa consapevoli che tale procedura provocherebbe il blocco atrio-ventricolare completo irreversibile con conseguente dipendenza da pace-maker.

Classificazione delle cause di morte

I dati di sopravvivenza erano raccolti in ogni Centro rivedendo le cartelle dei pazienti o attraverso il contatto telefonico con parenti o medici curanti. Ad ogni Centro, le cause di morte furono stabilite rivedendo le cartelle e assegnando, attraverso un consenso, la causa del decesso. Gli eventi di morte erano classificati come cardiaci, non-cardiaci, oppure sconosciuti. Le morti cardiache erano classificate come improvvise (morte non preceduta da scompenso cardiaco o sintomi da ischemia miocardica) o dovute a scompenso cardiaco (30). I pazienti sottoposti a posizionamento di dispositivo di assistenza ventricolare

oppure a trapianto cardiaco urgente erano classificati come morti per scompenso cardiaco. Quando la causa di morte non poteva essere chiarita con i mezzi a disposizione, allora era classificata come sconosciuta.

Procedura d’impianto e programmazione

L’eziologia è stata determinata in tutti i casi tramite studio angiocoronarografico e possibili cause di scompenso cardiaco correggibili chirurgicamente i pazienti erano stati operati almeno 6 mesi prima della procedura d’impianto. Dato che le indicazioni all’impianto del defibrillatore erano soggette a cambiamenti nell’arco del tempo, i pazienti ricevevano il dispositivo più appropriato basato sulle evidenze e linee guida vigenti al momento.

Degli elettrocateri convenzionali erano posizionati nell’apice ventricolare destro in tutti i pazienti impiantati con dispositivi TRC. Solo in pazienti in ritmo sinusale, sono stati posizionati elettrocateri convenzionali atriali. Nei pazienti con indicazione per il defibrillatore, l’elettrocater del defibrillatore era posizionato nell’apice ventricolare destro. Il posizionamento transvenoso dell’elettrocater ventricolare sinistro era guidato dal venogramma del seno coronario, scegliendo come sede preferenziale una posizione laterale o postero-laterale. Nel caso di ostacoli tecnici o anatomici legati all’approccio transvenoso si sceglieva, mediante approccio transtoracotomico, l’approccio epicardio mediante uso di un elettrocater epicardico “a vite” oppure di un elettrocater passivo sempre epicardico a rilascio di steroidi.

Quest'ultimo era l'approccio usato prima che gli elettrocateretri transvenosi fossero routinariamente disponibili.

Nei pazienti in RS, i device erano programmati in modalità di stimolazione atrio-guidato sequenziale (in DDD con frequenza minima 50 bpm); l'intervallo atrio-ventricolare era ottimizzato mediante il metodo ecocardiografico o mediante misure invasive (7,31). Nei pazienti in FA, la frequenza cardiaca (FC) minima era programmata a 70 bpm (≥ 80 bpm per 2 settimane dopo ablazione del NAV)(32). Nei pazienti con FA e conduzione del NAV era preservata, la FC massima era fissata al 85% della frequenza teorica; la funzione di risposta di frequenza era accesa così come le funzioni di regolazione della frequenza (per esempio la "ventricular rate regularization"-VRR, la funzione "trigger"). La funzione VRR era stata attivata sul valore massimo che solitamente determinava una frequenza di stimolazione dal 8-10% sopra alla FC intrinseca.

Va segnalato che le prime generazioni di device non avevano le varie funzioni sopra-citate, per cui spesso prevaleva il ritmo spontaneo che inibiva la stimolazione biventricolare. I progressi tecnologici hanno permesso l'uso di canali ventricolari (destra, sinistra) separati, così permettendo una migliore regolazione della frequenza cardiaca. Tuttavia, anche nei device di ultima generazione la presenza di fusioni e pseudo-fusioni può comunque dare una sovrastima dell'effettiva stimolazione biventricolare derivante dai contatori.

Analisi statistica

I dati di statistica descrittiva sono stati compilati come media e deviazione standard per variabili continue e come valori assoluti e percentuali per le variabili categoriche. La comparazione delle caratteristiche dei pazienti fra gruppi è stata effettuata con il t test di Student per dati non appaiati oppure usando l'analisi della varianza con il test di Fischer esatto, rispettivamente.

La mediana del follow-up e le sue 25°-75° percentili sono stati calcolati usando il metodo di Kaplan Meier. I tassi degli eventi fatali e cardiaci sono rappresentati per 100 persone per anno con il 95% dell'intervallo di confidenza (95% CI). Il metodo di Kaplan Meier è stato usato per calcolare la sopravvivenza cumulativa, quella libera di morti cardiaca e quella di morti per scompenso cardiaco. L'analisi di regressione di Cox è stata usata per determinare il ruolo prognostico della presenza di FA in confronto a RS e, fra i pazienti in FA, la presenza o l'assenza dell'ablazione del NAV. Tutti i modelli Cox sono stati stratificati secondo il centro in modo da considerare diversi fattori confondenti basali. La supposizione dei rapporti di rischio proporzionali è stato verificato basato sui residui Schoenfeld. Per meglio caratterizzare il ruolo prognostico della FA e dell'ablazione del NAV sulla morte cardiaca e non cardiaca nel quadro dei rischi competitivi, un modello multivariato Cox è stato utilizzato, stratificando per causa di morte (e per centro) e aggiustando per diverse variabili basali (età, sesso, la frazione di eiezione, l'eziologia, la durata del QRS, la classe funzionale NYHA e il tipo di dispositivo- stimolatore semplice per la TRC o

stimolatore combinato con il defibrillatore). Il ruolo prognostico della FA e dell'ablazione del NAV sulle diverse cause e modi di morte è stato valutato includendo nel modello l'interazione di FA/ablazione del NAV e la causa di morte. Il programma statistico usato era Stata 9 (StataCorp, College Station, TX). Un valore di $p < 0.05$ (2-sided) era considerato statisticamente significativo.

4. RISULTATI

Sopravvivenza a lungo-termine stratificati secondo il ritmo

Le caratteristiche basali dei 1042 pazienti in RS sono state confrontate alle caratteristiche dei 243 pazienti con FA permanente (vedi Tabella 1). La severità dei sintomi era simile fra i due gruppi, come può essere osservato dalla classe NYHA e dalla necessità di terapia inotropica endovenosa. I pazienti in FA erano più vecchi, con una maggiore prevalenza di femmine, meno spesso affetti da cardiopatia ischemica, con una frazione di eiezione lievemente maggiore e una minore durata del QRS. Pochi pazienti in FA avevano un defibrillatore ed erano più spesso trattati con digossina, amiodarone e altri farmaci ad azione cronotropica negativa.

Durante un follow-up mediano di 24 mesi (intervallo inter-quartile: 10-40 mesi), 170/1042 (16,3%) e 39/243 (16,0%) sono stati i decessi rilevati rispettivamente nel gruppo in RS e FA. Questo si traduceva in una mortalità annuale cumulativa simile fra i due gruppi: 8,4 (95%CI 7.2-9.8) per RS rispetto a 8.9 (95%CI 6.5-12.2) per 100 persone annuo per il gruppo con FA (Figura 2 A). L'analisi multivariata ha confermato una simile sopravvivenza a lungo termine (HR aggiustato 1.00, 95% CI 0.60-1.66, $p=0.991$).

La morte per scompenso cardiaco era la più importante nei 2 gruppi, ed ammontò a 105 decessi per pazienti in RS e 28 decessi nei

pazienti con FA, con un tasso di mortalità di 5,2 (95%CI 4.3-6.3) e 6.3 (95%CI 4.4-9.2) per 100 persone per anno rispettivamente (Figura 2 C). Nessuna differenza è stata riscontrata nei HR aggiustati per morte da scompenso cardiaco (1.63, 95%CI 0.93-2.18, $p=0.103$) fra i due gruppi.

Sopravvivenza a lungo-termine di pazienti con fibrillazione atriale stratificati secondo strategia per il controllo della frequenza cardiaca

La popolazione di pazienti in FA è stata suddivisa sulla base della modalità seguita per il controllo della frequenza cardiaca che consisteva o nella somministrazione di farmaci cronotropi negativi (FA-farm) o attraverso l'ablazione del NAV (FA-abl). I due gruppi erano simili in termini delle loro caratteristiche basali pre-impianto (Tabella 3), quali età, sesso, eziologia, classe NYHA e terapia farmacologica. I pazienti del gruppo FA-abl presentavano un complesso QRS basale più stretto ed erano meno frequentemente trattati con defibrillatore impiantabile.

Un totale di 39 decessi sono avvenuti nei pazienti con FA. Di questi eventi 28 (22.4%) erano del gruppo FA-farm e soli 11 (9.3%) del gruppo FA-abl (Test Log Rank, $p<0.001$, Figura 3A) con tassi di mortalità annuali di 15.2 (95%CI 10.5-22.1) e 4.3 (95%CI 2.4-7.8) per 100 persone per anno rispettivamente (Figura 3). La sopravvivenza era quindi significativamente migliore nel gruppo FA-abl in confronto al gruppo FA-farm (HR aggiustato 0.15, 95%CI 0.05-0.43, $p<0.001$, Figura 3). Considerando le diverse cause di morte, la morte cardiaca è avvenuta in 24 pazienti (19.2%) del gruppo FA-farm in confronto a soli

10 (8.5%) nel gruppo FA-abl (Figura 3B) (test Log Rank $p < 0.001$) per tassi annuali di mortalità di 13.1 (95%CI 8.8-19.5) e 3.9 (95%CI 2.1-7.3) per 100 persone per anno rispettivamente (Figura 3B) ed un HR aggiustato di 0.18 (95%CI 0.06-0.57, $p = 0.004$) per FA-abl vs FA-farm (Figura 4).

Un totale di 28 eventi di morte (inclusi trapianto cardiaco urgente oppure posizionamento di device di assistenza ventricolare) si sono verificati per scompenso cardiaco. L'incidenza era di 22/125 (17.6%) nel gruppo FA-farm e di soli 6/118 (5.0%) nel gruppo FA-abl (test Log Rank $p < 0.001$) con una mortalità annuale di 12.0 (95%CI 7.9-18.2) rispetto a solo 2.5 (95%CI 1.1-5.2) per 100 persone per anno rispettivamente (Figura 3C) (HR aggiustato 0.09, 95%CI 0.02-0.42, $p < 0.002$) (Figura 4).

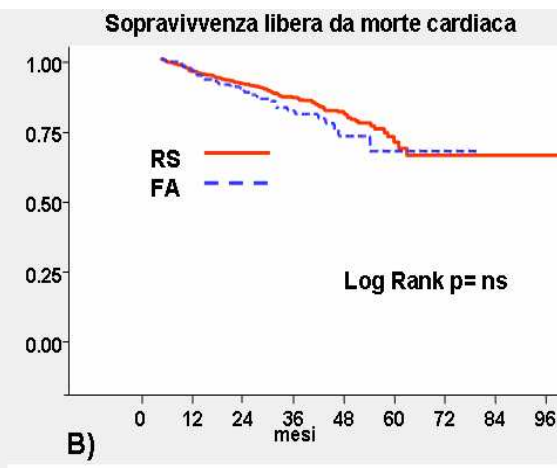
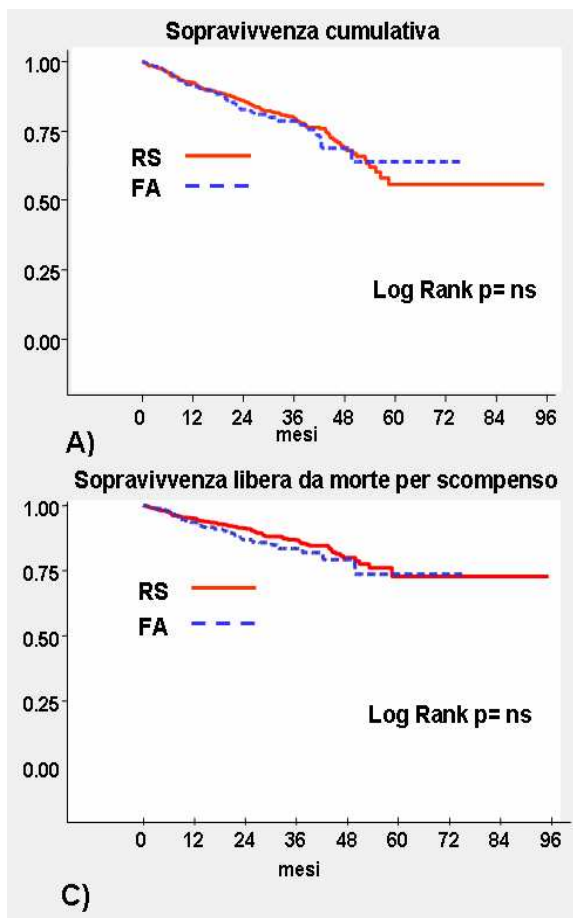
Tabella 2. Le caratteristiche basali dei pazienti in ritmo sinusale (RS) e della popolazione globale di pazienti con fibrillazione atriale permanente (FA).

	RS (n=1042)	FA (n=243)	p
Età (anni)	63.4 (9.5)	66.2 (8.9)	<0.001
Mediana della durata di follow-up	24.2 (9.4-37.4)	23.1 (8.4-35.2)	0.304
Femmine	262 (25.1%)	44 (18.1%)	0.020
Eziologia			
Non-ischemica	545 (52.3%)	146 (60.0%)	0.032
Ischemica	497 (47.7%)	97 (40.0%)	
NYHA			
II	60 (5.8%)	10 (4.1%)	0.196
III	826 (79.3%)	193 (79.4%)	
IV	146 (14.9%)	40 (16.5%)	
Inotropi e.v.	12 (1.2%)	5 (2.0%)	0.344
QRS (msec)	170 (28)	161 (32)	<0.001
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	24.4 (7.3)	26.0 (8.0)	0.005
Rigurgito mitralico (grado 3-4)	594 (57%)	185 (76%)	<0.001
Diametro atrio sinistro (mm)	47 (7)	56 (6)	<0.001
Defibrillatore	604 (57.8%)	117 (48.2%)	0.006
ACE Inibitori/ Sartani	948 (90.9%)	228 (93.7%)	0.162
Beta-bloccanti	833 (79.9%)	194 (79.7%)	1.000
Anti-aldosteronico	548 (52.6%)	140 (57.6%)	0.175
Diuretici	938 (90.0%)	224 (92.2%)	0.335
Digitale	550 (52.9%)	171 (70.3%)	<0.001
Amiodarone	259 (30.9%)	108 (44.4%)	<0.001
Terapia cronotropa negativa	907 (87.0%)	236 (97.1%)	<0.001

Media (DS) per variabile continue; N (%) le variabile categoriche.

RS:ritmo sinusale; FA: fibrillazione atriale; CRT-D:terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore.

Figura 2: Comparazione delle analisi di Kaplan-Meier sulla mortalità cumulativa (Figure 2 A), su quella cardiaca (Figure 2 B) e su quella da scompenso cardiaco (Figure 2 C) fra ritmo sinusale (RS) e fibrillazione striale permanente (FA).



Pazienti a rischio

RS	1042	701	452	269	96	19	11
FA	243	151	99	58	18	2	2
	0	12	24	36	48	60	72
	mesi						

Tabella 3. Le caratteristiche basali della popolazione in fibrillazione atriale permanente suddivisa in pazienti trattati con terapia cronotropa negativa per il controllo della frequenza cardiaca (FA-farm) oppure pazienti sottoposti ad ablazione del nodo atrio-ventricolare (FA-abl).

	FA-farm (n=125)	FA-abl (n=118)	p*
Età (anni)	65.9 (8.6)	66.5 (9.2)	0.893
Femmine	28 (22.4%)	16 (13.6%)	0.074
Eziologia			
non-ischemica	77 (61.6%)	69 (58.5%)	0.694
ischemica	48 (38.4%)	49 (41.5%)	
NYHA			
II	4 (3.2%)	6 (5.1%)	
III	101 (80.8 %)	92 (78.0%)	0.733
IV	20 (16.0%)	20 (17.0%)	
Inotropi e.v.	2 (5.6%)	3 (2.7%)	0.676
QRS (msec)	168 (29)	155 (34)	0.010
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	24.8 (7.6)	27.0 (12.0)	0.087
Rigurgito mitralico (grado 3-4)	97 (78%)	88 (75%)	0.652
Diametro atriale sinistro (mm)	57 (8)	55 (9)	0.068
Defibrillatore	69 (55.2%)	48 (40.7%)	0.029
ACE inibitori/ Sartani	117 (93.5%)	111 (94.1%)	1.000
Beta-Bloccanti	102 (81.6%)	92 (78.0%)	0.524
Anti-aldosteronico	67 (49.6%)	73 (61.9%)	0.198
Diuretici	118 (96.6%)	106 (89.8%)	0.234
Digitale	92 (73.6%)	79 (66.9%)	0.265
Amiodarone	60 (48.0 %)	48 (40.7%)	0.302
Farmaci chronotropi negativi	123 (98.4%)	113 (96.6%)	0.270

Per le variabili continue vengono presentati la media con le relative deviazioni standard (SD); per le variabili categoriche N e (%). *Per comparazione post-hoc è stato usato il test di Scheffé dopo test anova ad una via; dopo test esatto di Fisher: il livello di significatività è fissato a 0.017 per la correzione di Bonferroni.

Figura 3: Comparazione delle analisi di Kaplan-Meier sulla mortalità cumulativa (Figure 3 A), sulla morte cardiaca (Figure 3 B) e sulla morte per scompenso cardiaco (Figure 3 C) fra i pazienti con FA sottoposti ad ablazione del NAV (AF-abl) e quelli trattati solamente con TRC e farmaci anti-aritmici (FA-farm).

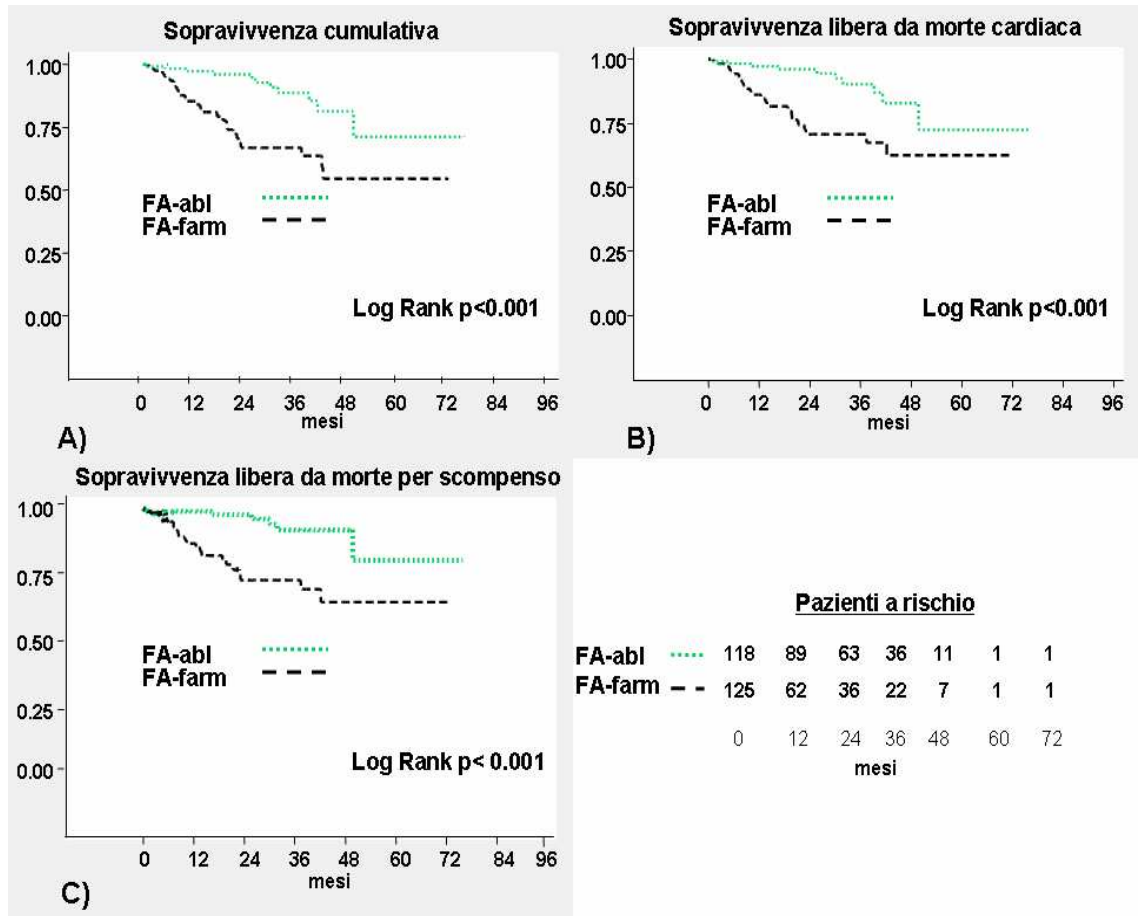
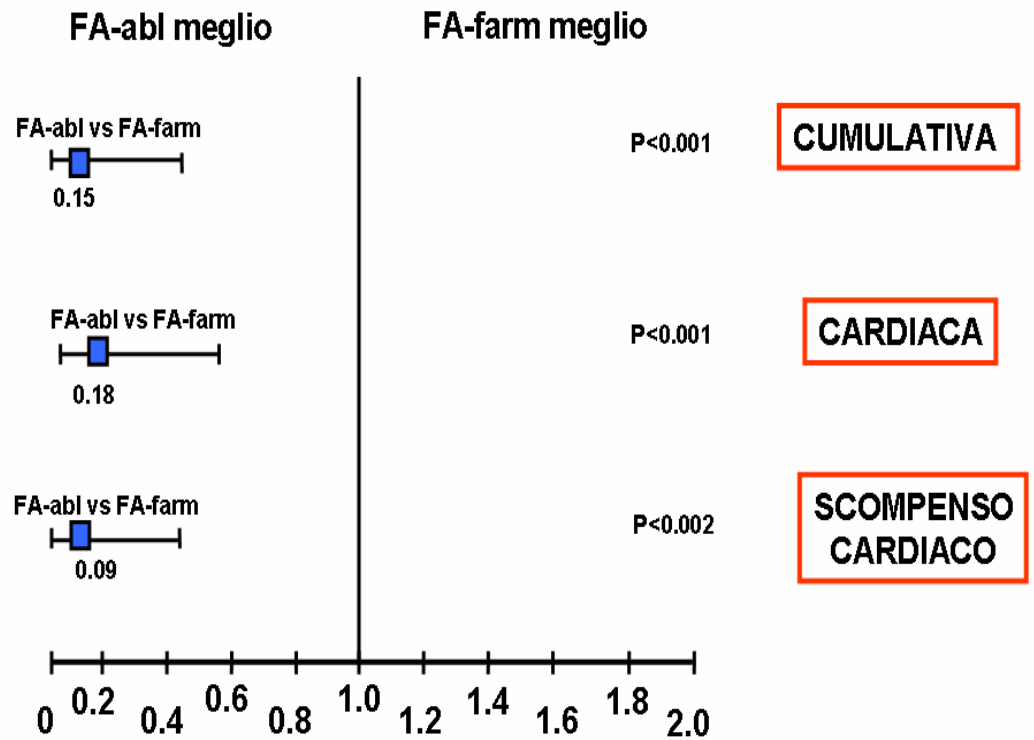


Figura 4: La figura presenta le stime dei rapporti di rischio (HR) stratificati secondo causa di morte fra pazienti con FA permanente sottoposti ad ablazione del NAV (FA-abl) e pazienti trattati con farmaci cronotropi negative (FA-farm). Queste stime di HR sono state aggiustate per centro, età, sesso, eziologia, classe NYHA, durata del QRS, frazione di eiezione ventricolare sinistra e tipo di device. I valori di HR per ogni caso di morte sono indicati con un **quadrato**, mentre la **barra** rappresenta l'intervallo di confidenza al 95%. Il valore della p per ogni stima è presentata a destra della figura.

Stime dei rapporti di rischio sulle cause di morte sono stati aggiustati per centro, età, classe NYHA, la durata del QRS, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e per il tipo di device.



5. DISCUSSIONE

La TRC produce riduzioni significative dei volumi ventricolari (23, 33) e un significativo miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Questi cambiamenti favorevoli, detti di rimodellamento inverso, sono già stati correlati con un miglioramento della prognosi a medio-termine in pazienti in RS (33). E' stato recentemente riportato (23) che la TRC praticata in pazienti con FA produce, a lungo-termine, anche in essi un miglioramento della frazione di eiezione associato ad una parziale regressione del processo di rimodellamento. Tuttavia, tali importanti miglioramenti del substrato miocardico dopo la TRC in pazienti con FA erano limitati ai pazienti sottoposti ad ablazione del NAV, mentre nessun beneficio sostanziale era stato osservato in pazienti con FA e con conduzione preservata del NAV. Finora non è stata riportata alcuna importante correlazione fra rimodellamento inverso e riduzione della mortalità in questo sottogruppo di pazienti. Il presente studio è un estensione del precedente (23) e mira alla valutazione degli effetti della TRC in pazienti con scompenso cardiaco e FA permanente, valutando se l'effetto combinato dell'ablazione del NAV e della TRC possa tradursi in un miglioramento della prognosi.

Alla nostra conoscenza, questo studio è il primo che confronta la sopravvivenza fra pazienti trattati con la TRC stratificando sulla base

del ritmo (RS vs FA), e, in maniera più importante, stratificando i pazienti con FA in relazione al tipo di approccio usato per il controllo della frequenza cardiaca (FA-farm vs FA-abl).

Gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente stratificati in base al ritmo

Malgrado che la presenza di FA permanente in pazienti con scompenso cardiaco trattati con la TRC sia del 20% circa (11), gli studi randomizzati controllati sulla TRC hanno generalmente solo considerato pazienti in ritmo sinusale.

Una alterazione della conduzione intraventricolare associata con la FA conduce ad una prognosi infausta in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica (15, 16). La TRC potrebbe quindi essere indicata in questi pazienti. Studi condotti su numeri limitati di pazienti hanno mostrato effetti benefici della TRC in pazienti con scompenso cardiaco e FA permanente, riportando un importante miglioramento della classe funzionale NYHA, della capacità di esercizio e della qualità di vita (5, 18, 21).

Nel presente studio, sia il metodo di Kaplan Meier che l'analisi multivariata per rischi competitivi non hanno rilevato delle significative differenze nella mortalità cumulativa, cardiaca o per scompenso cardiaco, fra pazienti con FA permanente e pazienti in RS. Sono stati recentemente descritti (23) miglioramenti simili a lungo termine della frazione di eiezione ventricolare sinistra e del rimodellamento inverso

del ventricolo sinistro fra pazienti con RS e pazienti in FA, trattati con TRC. L'incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra osservato a 1 anno è stato di 6.5 punti percentuali in entrambi i gruppi con una concomitante riduzione media del volume ventricolare sinistro tele-sistolico del 20% in pazienti con RS rispetto al 15% nel gruppo con FA (23). Questi risultati sono in accordo con i similari tassi di mortalità osservati fra pazienti in RS e pazienti in FA. E' lecito quindi concludere che, quando applicata opportunamente, la TRC è una manovra terapeutica benefica anche in pazienti scompensati con FA.

L'importanza dell'ablazione del nodo AV in pazienti con fibrillazione atriale permanente

E' importante enfatizzare che studi precedenti (5, 17-23) hanno riportato benefici della TRC in pazienti con FA permanente a bassa risposta ventricolare o in pazienti con precedente ablazione del NAV. Tuttavia, la presenza di FA a bassa frequenza ventricolare non è frequente; più spesso i pazienti presentano FA a risposta ventricolare medio-elevata (soprattutto durante i sforzi), anche in presenza di una terapia cronotropa negativa concomitante (a base di beta-bloccanti, digitale, amiodarone). L'ablazione del nodo AV potrebbe essere la sola procedura che permette un controllo "completo" della frequenza cardiaca. Infatti, questa procedura dovrebbe permettere di ottenere un ritmo ventricolare regolare che assicura una efficace erogazione della TRC attraverso una stimolazione biventricolare pura e costante. Riuscire ad ottenere un ritmo ventricolare regolare attraverso

l'ablazione del nodo AV è stato associato con un miglioramento nella meccanica cardiaca globale (28, 29). L'ablazione del NAV potrebbe quindi avere una indicazione elettiva in pazienti trattati con la TRC e va distinta dal convenzionale approccio di "ablate and pace" (25-27).

Dati pubblicati recentemente (23) hanno suggerito che nei pazienti con scompenso cardiaco e FA, la TRC conferisce degli miglioramenti della frazione di eiezione, del volume tele-sistolico, della classe NYHA, e della capacità di esercizio solo nei pazienti sottoposti ad ablazione del NAV. Tali ampi miglioramenti della funzione ventricolare sinistra sono già stati correlati, nei pazienti in ritmo sinusale, con prognosi favorevole ed ad una importante riduzione della mortalità per scompenso cardiaco (33). Le precedenti conclusioni che l'ablazione del NAV ottimizza l'erogazione della TRC conferendo così un importante effetto di rimodellamento inverso (23), sono in accordo con quello che è stato descritto nel presente studio. L'analisi aggiustata per rischi competitivi per le differenti cause di morte ha permesso di meglio definire il ruolo dell'ablazione del NAV in pazienti con FA permanente. La morte per tutte le cause, cardiaca o per scompenso cardiaco erano significativamente più basse in pazienti con FA che sono stati sottoposti ad ablazione del NAV, rispetto ai non ablati. Il beneficio sulla sopravvivenza era dovuto principalmente all'effetto protettivo dell'ablazione del NAV sulla morte per scompenso cardiaco. I pazienti con FA sottoposti ad ablazione del NAV presentavano una sopravvivenza fino a 10 volte superiore a quelli non ablati. L'analisi di Kaplan-Meier ha rivelato che l'andamento temporale della

sopravvivenza per scompenso cardiaco si manifesta dopo 3 mesi di TRC, allo stesso momento che si manifesta il processo di rimodellamento inverso nella popolazione AF-abl (23). Nell'insieme, questi risultati suggeriscono, come precedentemente descritto per i pazienti in RS (33), che l'effetto di rimodellamento inverso prodotto dalla TRC potrebbe tradursi in una riduzione dell'incidenza di morte per scompenso cardiaco nel gruppo FA-abl.

A causa del numero limitato di eventi di morte improvvisa avvenuti nella popolazione studiata ed anche per il fatto che i 2 gruppi di pazienti differivano significativamente quanto al numero di pazienti impiantati un defibrillatore, non si può affermare che la frequenza di morte improvvisa sia ridotta nei pazienti con FA dopo trattamento con TRC.

Limitazioni dello studio

Questo studio osservazionale ha diverse limitazioni essendo uno studio non-randomizzato; da considerare, tuttavia, che: a) la popolazione dello studio conta 1285 pazienti; b) che il follow-up mediano fu di 24 mesi (per un prodotto totale di 30840 pazienti-mesi) e quindi rappresenta una delle esperienze più ampie fra tutti gli studi eseguiti finora sulla TRC. Poteva essere utile avere un gruppo controllo non trattato con la TRC; tuttavia, i dati utilizzati derivano da un registro della TRC pre-definito su pazienti trattati con la TRC consecutivamente. Inoltre, un bias potrebbe essere stato introdotto nella selezione dei pazienti oppure dalle modifiche della terapia farmacologica e non-

farmacologica nel corso dello studio. I dati clinici, demografici e di sopravvivenza sono stati registrati prospettivamente all'interno di un registro pre-definito e la sopravvivenza è stata stabilita con analisi multivariata. Una limitazione potrebbe anche essere la mancanza di una correlazione "diretta" fra effetto di rimodellamento e mortalità. Purtroppo, soltanto 2 dei 4 centri hanno raccolto in modo rigoroso i dati ecocardiografici completi durante il follow-up. Per queste ragioni, si è dovuto integrare i risultati del presente studio con quelli del precedente lavoro (23).

Nessun criterio chiaramente pre-definito è stato usato per assegnare i pazienti con FA ad un braccio di terapia rispetto a l'altro (FA-farm vs FA-abl). La decisione di sottoporre i pazienti ad ablazione del NAV era lasciata alla discrezione dei medici dei singoli centri ed era sempre fondata su una chiara evidenza di ritmo spontaneo da FA irregolare (spesso rapido) che interferiva con l'erogazione appropriata della TRC. Va enfatizzato che, quando si confrontano i tassi di mortalità dei 2 centri che hanno usato il criterio predefinito del cut-off del 85% (23) con i altri 2 centri, i tassi sono risultati analoghi per tutte le cause di morte.

I limiti posti dalla differenza nelle caratteristiche basali fra i gruppi dello studio sono stati mitigati dall'analisi statistica che considerava gli effetti confondenti fra centro, sesso, età, eziologia, durata del QRS, frazione di eiezione ventricolare sinistra e tipo di device nel modello statistico. Infine, il numero decrementale di pazienti lungo il follow-up potrebbe rappresentare una limitazione, ma questo è una limitazione di

tutti gli studi osservazionali. Tutti i pazienti sono stati inclusi nello studio ad eccezione di pochi pazienti che si sono persi durante il follow-up o di cui non vi erano dati di sopravvivenza.

Conclusioni

In questa ampia esperienza multi-centrica, la sopravvivenza a lungo-termine di pazienti con scompenso cardiaco, FA permanente e ritardo della conduzione intra-ventricolare trattati con la TRC, è risultata simile a quella dei pazienti in RS. Tuttavia, nei pazienti con scompenso cardiaco ed FA, l'aggiunta dell'ablazione del NAV ha migliorato significativamente la sopravvivenza a lungo-termine rispetto alla sola TRC, primariamente riducendo la morte per scompenso cardiaco. L'ablazione del NAV appare essere un importante presidio aggiuntivo per assicurare una erogazione adeguata della TRC. Studi randomizzati prospettici dovrebbero essere condotti per confermare queste importanti osservazioni.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac- Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-9.
- (2) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-1549.
- (3) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation . Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-1853.
- (4) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N England J Med 2001; 344:873-880.
- (5) 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; 40:111-118.

- (6) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-135D.
- (7) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive hart failure. The pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1999; 99:2993-3001.
- (8) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
- (9) Gras D, Leclercq C, Tang A, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:311-320.
- (10) Steinberg JS. Desperately Seeking a Randomized Clinical Trial of Resynchronization Therapy for Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 744-746.
- (11) Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al., for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-Term Survival of Patients with Heart Failure and Ventricular Conduction Delay Treated with Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2): 232-238.

- (12) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A): 2N-9N.
- (13) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991; 84:40-8.
- (14) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:2920-5.
- (15) Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J*. 2002; 23:1692-8.
- (16) Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:398-405.

- (17) Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker C. 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; 39:1258-1263.
- (18) Leclercq C, Walker S, Linde C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-1787.
- (19) Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev* 2003 ;7:315-324.
- (20) Puggioni E, Brignole M, Gammage M et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (2): 239-240.
- (21) Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1506-9.

- (22) Hay I, Melenovsky V, Fetis BJ et al. Short-term effect of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation* 2004; 110: 3404-3410.
- (23) Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):734-743.
- (24) Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Circulation*. 2005;111:2898-2905.
- (25) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998 ;98:953-960.
- (26) Twidale N, Manda V, Nave K, Seal A. Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node for atrial fibrillation and congestive heart failure. *Am Heart J*. 1998;136:647-657.

- (27) Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 ;22:1634-1639.
- (28) Kwo-Chang U, Tsung-Po T, Ching-Feng T et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 303-309.
- (29) Melenovsky V, Hay I, Fetcs BJ, et al. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2005;26:705-11.
- (30) Epstein AE, Carlson MD, Fogoros RN, Higgins SL, Venditti FJ Jr. Classification of death in antiarrhythmic trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 433-442.
- (31) Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace*. 1999;1:126-30.
- (32) Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 343-8.

- (33) Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left Ventricular Reverse Remodeling but not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2005; 112: 1580-1586.

7. APPENDICE

Altri investigatori che fanno parte del gruppo “Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS)”:

IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milan, Italy: Paola Galimberti, M.D., Carlo Ceriotti, M.D., Edoardo Gronda M.D., Renato Bragato M.D., Daniela Pini M.D., Maurizio Mangiavacchi M.D.

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Universitario di Magdeburgo, Germania: Angelo Auricchio, M.D., Cecilia Fantoni, M.D., Santi Raffa, M.D., Michael Kloss, M.D., Silke M. Trautmann, M.D., Francesca Pastori, M.D., Simona Fratini, M.D., Helmut U. Klein, M.D. Christof Huth, M.D., Andrea Friedl, M.D.

Sezione delle Malattie dell’Apparato Cardiocircolatorio, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata; Unità di Cardiologia, Università e Spedali Civili, Brescia, Italia: Giosuè Mascioli, M.D., Livio dei Cas, M.D.

Dipartimento di Cardiologia, Centro del Cuore e Diabete, NRW, Bad Oeynhausen, Germania: Barbara Lamp, M.D., Jorg Vogt, M.D., Helga Buschler, M.D., Anja Dorsewski, M.D., Anche Haering, M.D., Bert Hansky, M.D., Johannes Heintze, M.D., Dieter Horstkotte, M.D.

RINGRAZIAMENTI

Questa tesi è il frutto di un importante lavoro di collaborazione fra 4 importanti realtà Cardiologiche che ha coinvolto molte persone nelle varie fasi dello studio (vedi Appendice). La loro partecipazione e disponibilità mi sono stati indispensabili per portare a termine questo studio. Innanzitutto, vorrei esprimere profonda gratitudine al Professor Roberto Ferrari per avermi dato la possibilità di proseguire la mia formazione nell'ambito di un Dottorato di Ricerca sul tema dell'insufficienza cardiaca, così fornendo un canale formativo e accademico per esprimere un importante lavoro derivante da una vasta realtà come quella dell' Istituto Clinico Humanitas Rozzano. Questo ringraziamento si estende al Professor Angelo Branzi, coordinatore del corso di dottorato, che mi ha fornito la massima libertà per proseguire la mia attività di cardiologo e ricercatore.

A Maurizio Gasparini devo molto: il suo rigore clinico e la sua espressione quotidiana della sua vasta cultura vissuta nel campo della terapia di resincronizzazione cardiaca sono stati fonti di arricchimento non solo culturale, ma soprattutto professionale.

Dr. François Regoli, marzo 2007