

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

**FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA
CARDIACA**

Ciclo XXV°

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D1

Settore Scientifico disciplinare: MED/11

**STRATEGIE DI PERSONALIZZAZIONE DELLA
TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA**

Presentata da: DOTT. MATTEO ZIACCHI

Coordinatore Dottorato

PROF. ANGELO BRANZI

Relatore

PROF. GIUSEPPE BORIANI

Esame finale anno 2013

Sommario

RIASSUNTO.....	3
INTRODUZIONE	5
LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA	5
INDICAZIONI ALLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA....	5
EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA.....	6
TECNICA DI IMPIANTO CONVENZIONALE ED ANATOMIA DEL CIRCOLO CORONARICO VENOSO.....	11
LA PROBLEMATICAI DEI PAZIENTI “NON RESPONDER”	13
BIBLIOGRAFIA	16
FIGURE.....	21
PARTE SPERIMENTALE.....	23
STIMOLAZIONE SIMULTANEA O NON SIMULTANEA NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: ESISTONO DEI PREDITTORI DELL’ INTERVALLO VV?	24
INTRODUZIONE	24
MATERIALI E METODI	24
ANALISI STATISTICA	26
RISULTATI.....	26
DISCUSSIONE	28
CONCLUSIONI.....	31
BIBLIOGRAFIA	32
TABELLE	35
FIGURE.....	37
LA FISSAZIONE ATTIVA DEL CATETERE VENTRICOLARE SINISTRO: COME, QUANDO E PERCHE’	42

INTRODUZIONE	42
MATERIALI E METODI	45
ANALISI STATISTICA	47
RISULTATI.....	47
DISCUSSIONE	50
PUNTI CRITICI DELLA FISSAZIONE ATTIVA	55
CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA	58
TABELLE	63
FIGURE.....	67
LA STIMOLAZIONE ENDOVENTRICOLARE SINISTRA: SICUREZZA ED EFFICACIA.....	72
INTRODUZIONE	72
TECNICA D’IMPIANTO	75
MATERIALI E METODI	77
RISULTATI.....	78
DISCUSSIONE	80
PROBLEMI APERTI DELLA STIMOLAZIONE ENDOVENTRICOLARE SINISTRA	83
CONCLUSIONI.....	84
BIBLIOGRAFIA	85
TABELLE	88
FIGURE.....	90

RIASSUNTO

La terapia di resincronizzazione cardiaca rappresenta oggi una valida opzione nel trattamento dello scompenso cardiaco in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e disturbi della conduzione. Purtroppo solo il 60% circa dei candidati alla stimolazione biventricolare risponde in termini di rimodellamento ventricolare inverso che appare essere il predittore più forte di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità. Le cause della mancata risposta non sono ad oggi ancora chiare ma vanno ricercate nella scelta del candidato, nella programmazione non sempre ottimale del dispositivo e nelle limitazioni dell'approccio trans venoso. Negli anni di dottorato di ricerca ho affrontato tre problematiche cercando delle strategie di personalizzazione della terapia di resincronizzazione cardiaca per ridurre il numero di pazienti non responder. Il primo studio valuta la programmazione dell'intervallo interventricolare. I moderni dispositivi hanno infatti la possibilità di programmare l'intervallo interventricolare. Le evidenze a supporto dell'ottimizzazione eco guidata di tale parametro sono ancora scarse e la procedura non appare semplice e necessita di tempo. Al fine di ottimizzare le risorse e dare un reale beneficio al paziente ho ricercato la presenza di predittori di intervallo interventricolare diverso dal simultaneo che è quello impostato nella programmazione di base. L'unico predittore di ritardo interventricolare non simultaneo è l'intervallo QRS > 160 ms, ho pertanto proposto una flow chart per ottimizzare solo quei pazienti che nella programmazione ottimale avranno un intervallo interventricolare non simultaneo. In tale modo si possono ridurre il numero di ottimizzazioni mantenendo un beneficio clinico per il paziente. Il secondo lavoro valuta la fissazione attiva del catetere ventricolare sinistro. I dislocamenti, l'alta soglia di stimolazione miocardica e la stimolazione del nervo frenico appaiono essere tre problemi importanti che limitano la stimolazione biventricolare. Avere la possibilità di essere meno vincolati dalla instabilità del catetere permette di gestire al

meglio le problematiche sopracitate. Abbiamo pertanto analizzato più di 200 angiografie per capire quali potevano essere le condizioni anatomiche predisponenti il dislocamento e/o la stimolazione del nervo frenico. In maniera prospettica quindi abbiamo deciso di utilizzare uno stent per la fissazione attiva del catetere ventricolare sinistro in tutti quei pazienti che presentavano delle caratteristiche anatomiche favorevoli al dislocamento. La fissazione attiva ha eliminato il problema delle dislocazioni, migliorato la risposta in termini di rimodellamento ventricolare inverso e non ha alterato i parametri elettrici dell'elettrocattetero. Il terzo lavoro ha valutato un metodo di stimolazione biventricolare alternativo, la stimolazione endoventricolare sinistra. Scopo dello studio era valutare la sicurezza e l'efficacia di tale metodica. Con l'utilizzo di materiale dedicato abbiamo impiantato 26 pazienti giudicati non responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca. La procedura si è dimostrata sicura avendo un rischio di complicanze del tutto paragonabile alla stimolazione biventricolare classica ed efficace nell'arrestare il processo degenerativo dello scompenso e/o migliorare il quadro clinico in un follow up a medio termine. Questi tre studi dimostrano tre strategie attuabili per personalizzare la resincronizzazione cardiaca ed aumentare il numero di pazienti con rimodellamento ventricolare inverso.

INTRODUZIONE

LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

La terapia di resincronizzazione cardiaca rappresenta una valida opzione in associazione al trattamento farmacologico per la cura dello scompenso cardiaco in casi selezionati di pazienti. I dati epidemiologici sullo scompenso cardiaco sono allarmanti, si calcola infatti che rappresenti il 5% delle ospedalizzazioni con una prevalenza del 2-5%, un'incidenza di 500000 nuovi casi/annui e una mortalità nelle forme severe che raggiunge il 50% a un anno (1). Nel cuore del paziente scompensato vi è un'enorme eterogeneità morfofunzionale, caratteristica dei processi di rimodellamento cardiaco, che è la responsabile delle alterazioni della propagazione dell'impulso elettrico con conseguente asincronia di contrazione atrioventricolare, inter e intraventricolare. È stato calcolato che la prevalenza di scompenso cardiaco con disturbo della conduzione va dal 27 al 53% (2). La terapia di resincronizzazione ha lo scopo di ridurre la dissincronia inter e intraventricolare attraverso la stimolazione sincrona dei ventricoli. Questa opzione terapeutica si avvale della stimolazione biventricolare e della sola stimolazione ventricolare sinistra che dagli ultimi studi si è dimostrata non essere inferiore (3). La stimolazione biventricolare consiste nel posizionamento di 3 elettrocateri rispettivamente in atrio destro, ventricolo destro e in una vena collaterale laterale o postero-laterale del seno coronarico per la stimolazione ventricolare sinistra.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Le attuali linee guida indicano come candidato ideale per la terapia di resincronizzazione cardiaca associata o meno all'impianto del defibrillatore il paziente con terapia medica ottimale, in classe funzionale NYHA III/IV, FE del Vsn $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms e ritmo sinusale (Classe I livello di evidenza A). A queste, che sono le classiche indicazioni per l'impianto

proposte già nel 2005, si aggiungono nuove indicazioni secondo l'ultimo aggiornamento proposto dalla Società Europea di Cardiologia (4). Grazie al contributo dato da due importanti studi, il MADIT CRT e il REVERSE, la stimolazione biventricolare assume un ruolo anche nei pazienti poco sintomatici, ovvero in classe funzionale NYHA II (e QRS \geq 150 ms), cardiomiopatia dilatativa idiopatica o ad eziologia ischemica e in pazienti in NYHA I con dilatazione ad eziologia ischemica (Classe I livello di evidenza A) (4-6). Anche la fibrillazione atriale non rappresenta una controindicazione all'impianto della terapia di resincronizzazione (Classe IIa), è però fondamentale che vi sia una ridotta conduzione del nodo atrioventricolare (spontanea, indotta da farmaci o ottenuta dall'ablazione del nodo atrioventricolare) in quanto, in questi casi, la stimolazione non sarà atrio guidata. Lo scopo è di ottenere una percentuale di stimolazione in modalità biventricolare superiore al 90% a discapito della conduzione intrinseca, rapida e irregolare, per dare il miglior contributo emodinamico. Infine la stimolazione biventricolare riveste un ruolo anche nei pazienti con indicazione al pacing, già portatori di un pacemaker con scompenso cardiaco e severa disfunzione ventricolare sinistra indipendentemente dalle dimensioni del QRS (4).

EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Una serie di studi a breve e a lungo termine è stata finalizzata a valutare l'efficacia della terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco. Gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca in acuto ed in cronico sono riassunti in Figura 1.

Negli studi in acuto è stata valutata la modalità di stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione ventricolare sinistra e ventricolare destra isolate. Confrontando la stimolazione ventricolare destra con quella biventricolare è stato osservato come quest'ultima fosse emodinamicamente preferibile determinando: aumento dell'indice cardiaco

(7-10), aumento della pressione arteriosa differenziale (11), aumento della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (12), diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche (10), caduta della pressione capillare polmonare, diminuzione del reflusso mitralico (7-9). Un ulteriore punto a favore della terapia di resincronizzazione cardiaca è il miglioramento della funzione sistolica e contemporaneamente la riduzione del consumo miocardico di ossigeno e quindi un miglioramento dell'efficienza cardiaca (13). Sembra che in acuto i benefici emodinamici siano principalmente correlati alla stimolazione sinistra che riproduce un meccanismo di attivazione ventricolare più "fisiologico" rispetto a quella destra che invece aumenta il dissincronismo interventricolare.

Per la valutazione degli effetti a lungo termine della stimolazione biventricolare sono stati organizzati degli studi prospettici per una migliore valutazione rispetto a studi non controllati e retrospettivi (14-17).

Bakker (18) in uno studio di pochi pazienti affetti da un grave scompenso cardiaco ha osservato che la stimolazione biventricolare dopo tre mesi portava a una riduzione della classe NYHA, a un incremento della frazione d'eiezione ventricolare sinistra e a un incremento del riempimento diastolico e della gittata sistolica. Successivamente Leclerq (7) ha osservato in un gruppo di 53 pazienti trattati con stimolazione biventricolare, studiati dopo 15 mesi di trattamento, una riduzione della classe NYHA, peraltro già manifesta dopo solo un mese di trattamento con mantenimento successivo del beneficio.

Lo studio InSync (19) ha cercato di valutare gli effetti a lungo termine della stimolazione biventricolare. I criteri di arruolamento in questi studi erano un QRS >150 millisecondi associato ad un blocco di branca sinistra, una frazione di eiezione <35%, e una classe NYHA 3. Nello studio InSync i dati su 71 pazienti hanno mostrato come nel corso del tempo si verificava una riduzione della classe NYHA, un incremento della qualità della vita e

un miglioramento della performance al test dei sei minuti. Inoltre dal punto di vista elettrocardiografico si poteva osservare una riduzione del complesso QRS e una diminuzione della desincronizzazione interventricolare valutata ecocardiograficamente. Lo studio InSync ha valutato 190 pazienti che presentavano indicazioni convenzionali e non alla terapia resincronizzante a cui era stato impiantato un pacemaker biventricolare. Per indicazioni convenzionali si intendeva QRS >120-150 millisecondi, FE<35% e classe NYHA 3, mentre con il termine non convenzionale si intendeva, un danno cardiaco meno avanzato o una disfunzione ventricolare che era associata ad un QRS <120 millisecondi. Sia nei pazienti con il primo che con il secondo tipo di indicazione si poteva notare un miglioramento della classe NYHA, della qualità della vita, della frazione d'eiezione, e delle performance al test dei sei minuti anche se il miglioramento risultava nel complesso modesto in corso di indicazione non convenzionale (16,17,19-21).

Anche lo studio PATH CHF (16) ha cercato di valutare gli effetti a lungo termine della stimolazione biventricolare confrontando questo tipo di stimolazione con la miglior stimolazione monoventricolare valutata attraverso uno studio emodinamico. Dalla analisi effettuata sembrerebbe che dal punto di vista emodinamico la stimolazione ventricolare sinistra sia la migliore modalità di pacing.

Nello studio Vigor CHF attraverso una serie di ecocardiogrammi si sono valutati gli effetti a lungo termine della terapia di resincronizzazione cardiaca (22). E' stato evidenziato come un periodo di dodici settimane di stimolazione biventricolare attuata su un gruppo di 53 pazienti comportava una riduzione del diametro ventricolare sinistro e del volume dell'atrio sinistro, indicando quindi un rimodellamento ventricolare ed atriale. Dal punto di vista funzionale si notava un miglioramento della funzione ventricolare sinistra e dell'indice cardiaco.

Lo studio MUSTIC (23) è uno studio in singolo cieco che ha valutato in due periodi di tre mesi la terapia di resincronizzazione cardiaca confrontandola al controllo. Sono stati inclusi in questo studio due gruppi di pazienti, uno in ritmo sinusale e l'altro con fibrillazione atriale. Entrambi i gruppi mostravano un miglioramento nel test dei sei minuti, nel consumo di ossigeno, nella qualità della vita e una minore ospedalizzazione. Tali miglioramenti sono risultati statisticamente significativi solo nel gruppo in ritmo sinusale.

Lo studio MIRACLE (14) è uno studio prospettico randomizzato. Comprende 453 pazienti a cui era stato impiantato un pacemaker biventricolare e a cui fu randomizzata l'attivazione o meno della stimolazione. Nel follow up a sei mesi è stato osservato che nei pazienti stimolati si aveva un miglioramento della sintomatologia, della qualità della vita, della frazione d'eiezione e della capacità di esercizio. In aggiunta, mediante ecocardiogramma, è stata osservata una riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro che indica l'induzione di un rimodellamento ventricolare da parte del pacing. Infine anche la mortalità e l'ospedalizzazione dei pazienti trattati con terapia resincronizzante risultava diminuita. Lo studio MIRACLE ha inoltre sottolineato come il miglioramento a sei mesi dei parametri emodinamici non fosse influenzato dalla durata dell'intervallo QRS basale.

Gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla mortalità e la possibilità di associarvi un defibrillatore sono stati valutati dallo studio COMPANION (24). Questo studio ha dimostrato una riduzione sia dei decessi che dei ricoveri nei pazienti a cui era stato impiantato un pacemaker biventricolare comprovando quindi l'efficacia di questa modalità di stimolazione. Lo studio ha dimostrato inoltre che l'impianto di un ICD in aggiunta al pacing biventricolare comportava una riduzione del 43% della mortalità rispetto al trattamento farmacologico potenziato. La

riduzione della mortalità ottenuta con il solo pacemaker biventricolare non raggiungeva una significatività statistica.

Ulteriori conferme sull'importanza che riveste la terapia di resincronizzazione derivano dallo studio CARE HF eseguito su una popolazione di 800 pazienti circa con un follow up di due anni che dimostra una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni nei pazienti con device biventricolare (25).

Nel 2009 sono stati pubblicati due importanti trial, il MADIT CRT e lo studio REVERSE che allargano lo spettro dei pazienti che possono beneficiare della stimolazione biventricolare (5,6). E' stato infatti appurato un beneficio anche nei pazienti che pur presentando una disfunzione ventricolare sinistra sono in classe funzionale NYHA I-II (5).

La CRT sembra avere un ruolo anche sulla profilassi antiaritmica. Infatti Nordbeck et al. hanno pubblicato un lavoro interessante sulla riduzione dell'incidenza di storm aritmici nei pazienti con CRT-D rispetto ai pazienti con solo cardioverter defibrillatore interno sottolineando come il miglioramento emodinamico determinato dalla stimolazione biventricolare possa ridurre l'incidenza di eventi aritmici (26).

Nel 2010 è stato pubblicato lo studio RAFT che confronta l'efficacia e la sicurezza dell'impianto di defibrillatore monocamerale vs biventricolare in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve/moderato (che sono considerati quelli con un rischio aritmico maggiore). Considerando quindi un elevato numero di pazienti e un follow up medio di 40 mesi si è dimostrata una riduzione della morte per tutte le cause e una riduzione di morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con ICD biventricolare rispetto a monocamerale a sottolineare ancora una volta l'importanza della terapia di resincronizzazione cardiaca (27) piuttosto che la funzione di cardioverter defibrillatore interno.

TECNICA DI IMPIANTO CONVENZIONALE ED ANATOMIA DEL CIRCOLO CORONARICO VENOSO

La terapia di resincronizzazione cardiaca con cardioverter defibrillatore è caratterizzata dal posizionamento di un catetere in atrio destro di sensing-pacing, da uno in ventricolo sinistro di pacing e da uno in ventricolo destro di sensing-pacing e shock (Figura 2). La coordinazione dello stimolo tra ventricolo destro e sinistro riduce la dissincronia intra ed interventricolare. L'importanza del seno coronarico risiede nel fatto che drena principalmente i vasi venosi del ventricolo sinistro e costituisce la via di approccio alla parete del ventricolo sinistro ove può essere posizionato l'elettrocattetere. L'accesso al seno coronarico avviene usualmente attraverso la vena succlavia di sinistra o destra. Il sistema venoso ventricolare sinistro presenta una notevole variabilità anatomica ma tendenzialmente può essere così descritto: l'ostio del seno coronarico si trova posteriormente nel solco atrio-ventricolare e si apre nella parte infero-posteriore dell'atrio di destra. A coprire l'ostio del seno coronarico può essere presente una valvola semilunare detta di Tebesio. Il ramo venoso tributario più importante del seno coronarico è la vena cardiaca magna che è responsabile del drenaggio del setto interventricolare e della parte anteriore dei ventricoli. La vena target per la stimolazione ventricolare sinistra è rappresentata dalla postero-laterale che come dice il nome drena la parete posteriore e laterale del ventricolo sinistro, ovvero la parete che in presenza del disturbo di conduzione a tipo blocco di branca sinistra è l'ultima ad essere depolarizzata dallo stimolo elettrico. A completare il sistema venoso cardiaco abbiamo la vena di Marshall e la vena cardiaca mediana, meno importanti per l'elettrostimolazione. La prima decorre davanti alle vene polmonari nella parte posteriore dell'atrio mentre la cardiaca mediana nel solco interventricolare posteriore. L'impianto di un sistema per pacing biventricolare inizia con l'incanalamento della succlavia sinistra dove verrà

inserito un introduttore peeling away dedicato e l'elettrocatero che attraverso il controllo radiologico arriverà nell'atrio di destra. Si tratta di una tecnica di veloce esecuzione ma non scevra di rischi (pneumotorace, emotorace, puntura arteriosa). La puntura viene eseguita con la tecnica di Seldinger. L'incanalazione del seno coronarico si può effettuare o con un catetere dedicato oppure utilizzando un catetere da elettrofisiologia "steerable". Giunto nell'atrio si fa ruotare posteriormente il catetere in modo tale che la curva di questo sia orientata in senso antero-posteriore con un angolo di 45° partendo dal punto di incontro delle due rette idealmente tracciate dalla punta del cuore verso la colonna vertebrale e da questa verso l'osservatore. Se si usa una proiezione di 30° sinistra il catetere guida deve formare quasi un angolo retto con la colonna vertebrale. Posizionato quindi il delivery (che scorre sul catetere da elettrofisiologia) all'interno del seno coronarico è necessario effettuare una venografia per visualizzare l'albero venoso. Si estrae quindi il catetere da elettrofisiologia e all'interno del delivery si introduce un catetere di Swan-Ganz iniettando del mezzo di contrasto. Si rimuove pertanto lo Swan-Ganz e si introduce nel delivery l'elettrocatero. Il posizionamento del catetere nella vena scelta avviene con l'aiuto di una guida da angioplastica (over the wire) su cui può scorrere il catetere ventricolare sinistro. Una volta quindi che si è posizionato il catetere e le misure di pacing sono risultate appropriate si procede prima alla rimozione del delivery e dell' introduttore in succlavia sinistra quindi alla rimozione della guida. Preferibilmente il catetere sinistro è posizionato nella vena postero-laterale o laterale che denota nella maggior parte dei pazienti i migliori parametri di stimolazione e i migliori risultati emodinamici a lungo termine.

LA PROBLEMATICA DEI PAZIENTI “NON RESPONDER”

Prima di procedere con la problematica dei pazienti “non responder” è importante capire cosa significa non rispondere alla terapia di resincronizzazione cardiaca. Se intendiamo per mancata risposta il peggioramento della classe funzionale NYHA, il numero di pazienti che risponde alla re sincronizzazione cardiaca è di circa l’80% un numero probabilmente sovrastimato dal noto effetto placebo. Inoltre la classe funzionale NYHA non si è dimostrata un forte predittore di mortalità (28). Valutare quindi il rimodellamento ventricolare inverso, inteso come riduzione del volume tele sistolico ventricolare sinistro \geq del 15% e/o un incremento della frazione d’iezione ventricolare sinistra $>$ 10%, come parametro di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca appare più corretto in quanto tali parametri correlano con end point forti come mortalità e ospedalizzazione (28). D’altro canto in termini di rimodellamento ventricolare inverso meno del 60% dei pazienti risponde alla stimolazione biventricolare (29). Inoltre valutando il rimodellamento ventricolare inverso ad oggi è riduttivo dividere i pazienti semplicemente in responder e non responder. Ypenburg e colleghi già da qualche anno hanno infatti identificato 4 tipi di risposta dei pazienti: negative responder (pazienti che aumentano i volumi ventricolari e riducono la frazione d’iezione), non responder (pazienti che fondamentalmente non peggiorano ma allo stesso tempo non hanno un netto miglioramento), responder (pazienti con riduzione del volume tele sistolico ventricolare sinistro $>$ del 15% e un incremento della frazione d’iezione $>$ 10%) e superresponder (pazienti in cui vi è una totale remissione della malattia o una riduzione del volume tele sistolico $>$ 30%). La differenziazione in queste quattro categorie è importante a fini prognostici infatti esistono differenze significative in termini di mortalità e ospedalizzazioni (30).

I pazienti non responder (che comprendono i negative responder e i non responder come spiegato in precedenza) rappresentano una popolazione ampia (circa il 40%) dei portatori di device biventricolare (29). Le cause di una mancata risposta vanno probabilmente ricercate nella scelta del paziente e nelle limitazioni dell'approccio trans venoso per la re sincronizzazione cardiaca (31). Per quanto riguarda la scelta del paziente il grado di estensione della cicatrice o della fibrosi e la zona colpita dalla stessa, come già sottolineato in diversi studi, rappresenta un fattore importante che limita la risposta (32,33). Un altro parametro di fondamentale importanza è il grado ed il tipo di dissincronia che può essere resincronizzata che ancora oggi non è semplice da identificare (34). Riguardo il paziente anche l'insorgenza di nuove aritmie come la fibrillazione atriale o la presenza di numerosissime extrasistoli può condizionare la risposta perché riduce la percentuale di stimolazione (35). Dall'altro lato esistono delle limitazioni legata alla tecnica di approccio tradizionale alla CRT. E' noto infatti come l'anatomia del sistema venoso cardiaco non sempre permette il posizionamento dell'elettrocatteter ventricolare sinistro in aree adeguate per la re sincronizzazione (36). Esistono poi condizioni dove l'anatomia è favorevole ma non lo sono i parametri elettrici di stimolazione, quindi aree dove l'intensità di corrente necessaria alla stimolazione miocardica è troppo elevata. Un altro problema ormai noto da tempo è la stimolazione del nervo frenico che avviene in circa il 30% dei pazienti con device biventricolare e che limita un'adeguata stimolazione in circa 10% dei pazienti (37) . Esistono quindi problemi tecnici legati alla presenza di elettrocatteteri ventricolari sinistri che nella maggior parte dei casi non presentano dei sistemi di fissazione attiva adeguati all'interno del vaso tributario del seno coronarico con quindi una percentuale di dislocamento di circa il 10 % nelle casistiche più numerose (38) . In ultimo va posta attenzione alla programmazione, spesso trascurata, che negli ultimi anni ha sviluppato algoritmi per la personalizzazione della

terapia di resincronizzazione cardiaca e quindi un adeguamento dei parametri elettrici in rapporto alle caratteristiche individuali del paziente (39).

Negli anni di dottorato di ricerca ho cercato di analizzare alcune di queste problematiche e di trovare soluzioni alternative che potessero portare alla personalizzazione della terapia di resincronizzazione cardiaca al fine di ridurre ulteriormente i pazienti non responder. Nella parte sperimentale verranno pertanto presentati 3 lavori che prendono in considerazione diverse strategie per personalizzare la terapia di resincronizzazione cardiaca e ridurre il numero di pazienti non responder. Il primo lavoro valuterà la programmazione dei dispositivi e nello specifico la problematica dell'ottimizzazione dell'intervallo interventricolare. Il secondo prende in considerazione la fissazione attiva cercando di capire quando possa essere una valida opzione e perché vada considerata in maniera accurata ogni volta che si esegue un impianto di device biventricolare. Il terzo infine valuta la stimolazione endoventricolare sinistra, che per il futuro potrebbe essere una valida alternativa alla classica stimolazione biventricolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):e21-181.
- 2) 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 Mar;143(3):398-405.
- 3) Boriani G, Kranig W, Donal E, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*. Jun;159(6):1052-8 e1.
- 4) Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. Nov;31(21):2677-87.
- 5) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
- 6) Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(23):1834-43.
- 7) Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1825-31.

- 8) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1748-57.
- 9) 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 Nov 18;96(10):3273-7.
- 10) Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg.* 1995 Feb;59(2):294-300.
- 11) Auricchio A, Salo RW. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Feb;20(2 Pt 1):313-24.
- 12) Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1221-7.
- 13) Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation.* 2000 Jun 13;101(23):2703-9.
- 14) Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol.* 2002 Jul;17(4):346-52.
- 15) Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. The VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. *Am J Cardiol.* 1999 Mar 11;83(5B):120D-3D.
- 16) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure

Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):2993-3001.

17) Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):194-201.

18) Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000 Jun;4(2):395-404.

19) Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Nov;21(11 Pt 2):2249-55.

20) Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000 May 1;85(9):1154-6, A9.

21) Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al. Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Dec;29 Suppl 2:S2-10.

22) Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1304-10.

23) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):873-80.

24) Salukhe TV, Francis DP, Sutton R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int J Cardiol*. 2003 Feb;87(2-3):119-20.

- 25) Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):782-8.
- 26) Nordbeck P, Seidl B, Fey B, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of electrical storm. *Int J Cardiol*. Sep 3;143(3):330-6.
- 27) Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. Dec 16;363(25):2385-95.
- 28) Bertini M, Höke U, van Bommel RJ, et al. Impact of clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy on long-term survival. *J Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec 7. [Epub ahead of print].
- 29) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2608-16.
- 30) Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 10;53(6):483-90.
- 31) Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73
- 32) Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 1;99(5):657-60.
- 33) Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 23;60(17):1659-67.

- 34) Sperzel J, Brandt R, Hou W, et al. Intraoperative characterization of interventricular mechanical dyssynchrony using electroanatomic mapping system--a feasibility study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Nov;35(2):189-96.
- 35) Hamdan MH, Freedman RA, Gilbert EM, et al. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Oct;29(10):1081-8.
- 36) Blendea D, Shah RV, Auricchio A, et al. Variability of coronary venous anatomy in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a high-speed rotational venography study. *Heart Rhythm*. 2007 Sep;4(9):1155-62.
- 37) Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Aug;2(4):402-10.
- 38) van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, et al. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 30;58(10):995-1000.
- 39) Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Adaptive CRT Study Investigators. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1807-14.

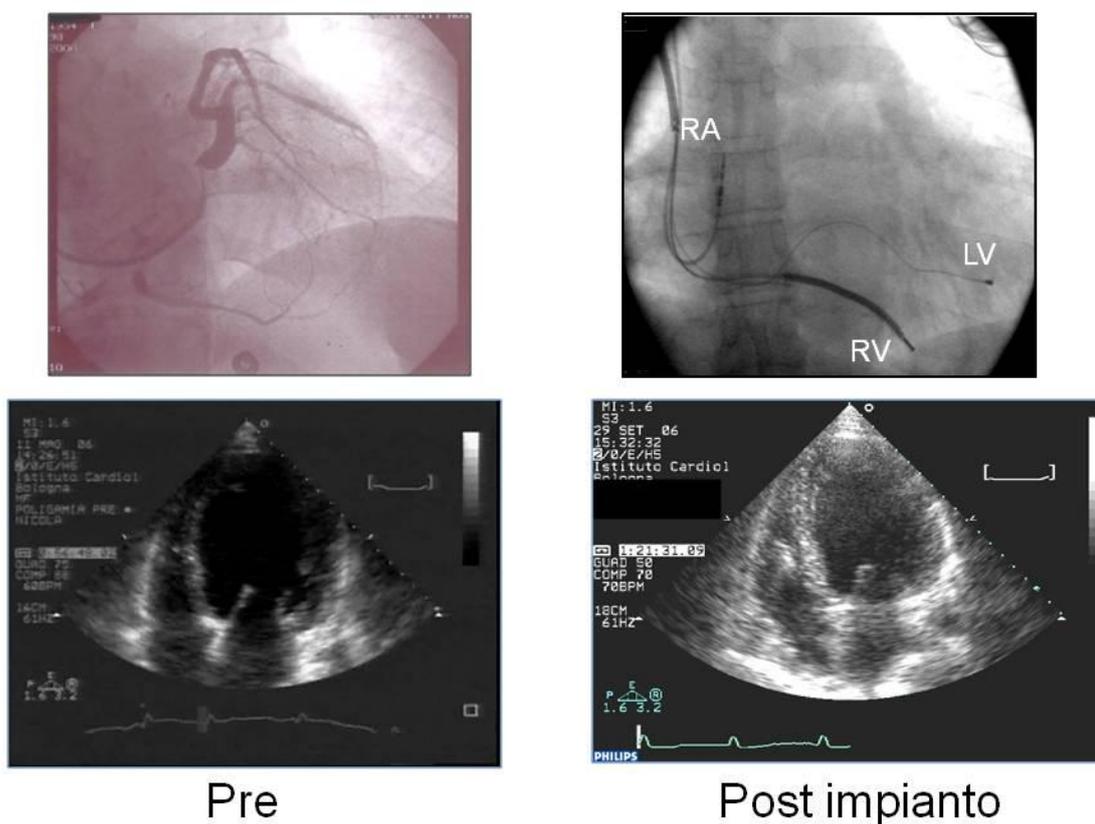
FIGURE

Figura 1: effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca



Legenda: IC: indice cardiaco; PA: pressione arteriosa; FE: frazione d'eiezione ventricolare sinistra; RAP: resistenze arteriose polmonari; PCP: pressione capillare; IM: insufficienza mitralica; 6MWT: test del cammino dei 6 minuti; VOL TS: volume tele sistolico; VOL TD: volume tele diastolico.

Figura 2: la terapia di resincronizzazione cardiaca



Legenda: RA: catetere atriale destro; RV: catetere ventricolare destro; LV: catetere ventricolare sinistro.

PARTE SPERIMENTALE

STIMOLAZIONE SIMULTANEA O NON SIMULTANEA NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: ESISTONO DEI PREDITTORI DELL'INTERVALLO VV?

INTRODUZIONE

I dispositivi biventricolari di ultima generazione permettono una programmazione dell'intervallo atrio ventricolare (AV) ed interventricolare (VV) al fine di ottenere un miglioramento emodinamico del paziente. Mentre per l'intervallo AV esistono diversi studi sull'efficacia e utilità dell'ottimizzazione i dati sono meno chiari e più contrastanti sul ruolo che riveste l'ottimizzazione dell'intervallo VV. Inoltre l'assenza di un esame gold standard per l'ottimizzazione di tale parametro rende il tutto ancora più controverso. Ad oggi sembra che l'ecocardiogramma e l'elettrocardiogramma rappresentino le indagini strumentali maggiormente validate per l'ottimizzazione del VV ma richiedono comunque personale esperto e dedicato e un dispendio di tempo non trascurabile. Pertanto lo scopo di questo studio è stato quello di identificare se esistono dei predittori di intervallo VV diverso da simultaneo per ottimizzare soltanto quei pazienti che non possono trarre beneficio dalla programmazione standard con VV simultaneo.

MATERIALI E METODI

Pazienti con indicazione all'impianto di un device biventricolare tra l'anno 2009 e 2010 hanno eseguito in accordo con il nostro protocollo interno un ECG ed un ecocardiogramma a riposo e da sforzo (Philips Sonos 5500 Ultrasound System) prima dell'impianto del device. L'ecocardiogramma da sforzo, che veniva interrotto in rapporto alla tolleranza del paziente, era eseguito mediante un letto cicloergometro (Ergoselect 1200 EL, Ergoline GmbH, Bitz Germany). Il carico di lavoro incrementava di 25 W ogni due minuti ed il paziente era monitorato con ECG a 12 derivazioni e un

bracciale che misurava la pressione arteriosa sistemica ogni due minuti. L'ecocardiogramma basale effettuato prima dell'impianto valutava i volumi, tele diastolico (Vol TD) e tele sistolico (Vol TS) del ventricolo sinistro (VSn) e la frazione d'eiezione (FE) (con metodo Simpson biplano), il diametro atriale sinistro (ASn), l'area del rigurgito mitralico (MR) e la dissincronia. In particolare la dissincronia era considerata a riposo e da sforzo con il tissue Doppler (TDI) secondo la formula descritta da Yu e collaboratori (12). Il TDI è stato acquisito utilizzando le proiezioni apicali (due, tre e quattro camere) per valutare il movimento longitudinale del Vsn. Il marker del campione è stato posto nella porzione basale dei sei segmenti del Vsn (cioè setto posteriore e anteriore, pareti laterale, inferiore, anteriore e posteriore) e sono state registrate le velocità di picco sistolico. Abbiamo calcolato il ritardo elettromeccanico dei segmenti misurando il tempo tra l'inizio del QRS e il picco (S) dell'onda sistolica al TDI. Per consentire un confronto tra le misure a riposo e durante esercizio i valori sono stati normalizzati per l'intervallo RR (espresso in millisecondi) come segue: $[\text{ritardo dissincronia} / \text{intervallo RR}] \times 1.000$. Infine una deviazione standard (DS) dei ritardi elettromeccanici dei sei segmenti Vsn basali > 32 ms è stata definita come dissincronia interventricolare.

Alla fine della procedura d'impianto dello stimolatore biventricolare, la posizione del catetere nel sistema venoso coronarico era registrata in proiezione obliqua anteriore sinistra (OAS) e obliqua anteriore destra (OAD).

Una volta impiantato il dispositivo biventricolare, prima della dimissione, si effettuava una ottimizzazione eco-guidata degli intervalli AV e VV. In primo luogo si ottimizzava il ritardo AV con il Doppler pulsato, identificando come ottimale il valore associato ad un tempo di diastole e ad un intervallo EA maggiore senza che vi fosse un'onda A troncata dal click di chiusura della valvola mitrale. La misura era eseguita seguendo un protocollo che scansionava valori crescenti di AV da 80 a 180 ms, con

intervalli di 20 ms. Dopo aver impostato il ritardo AV ottimizzavamo il ritardo VV. Era considerato ottimale il valore associato con l'integrale velocità-tempo (VTI) maggiore al Doppler pulsato posizionato all'efflusso aortico in 7 diverse configurazioni: pre attivazione Vsn (rispettivamente di 20, 40 e 60 ms), pre attivazione ventricolare destra (20, 40 e 60 ms, rispettivamente) e con stimolazione biventricolare simultanea.

Abbiamo quindi definito come "responder" i pazienti che dopo 12 mesi di stimolazione biventricolare avevano un rimodellamento ventricolare inverso (cioè una riduzione ecocardiografica del VOL TS VS_n \geq 15% rispetto al basale).

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard. Il t-test di Student per campioni appaiati è stato utilizzato per valutare le variazioni dei parametri ecocardiografici dopo 6 mesi di stimolazione biventricolare. Per identificare i possibili predittori di ritardo ottimale del VV diverso da una stimolazione simultanea (VV = 0) abbiamo effettuato l'analisi uni e multivariata. In particolare, al fine di identificare un cut-off per la durata del QRS da adottare nella pratica clinica (con adeguata sensibilità / specificità valori) abbiamo realizzato la curva di ROC e abbiamo usato questo valore per la regressione logistica finale. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS versione 17.0.3 (SPSS, Inc. Chicago, IL, una società del gruppo IBM). I valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi.

RISULTATI

Sono stati arruolati 77 pazienti consecutivi: 56/77 (72%) erano di sesso maschile con una età media 65 ± 11 anni. 56/77 (72%) pazienti avevano una cardiomiopatia dilatativa a coronarie indenni (CMPD) e 19/77 (28%) avevano una cardiopatia dilatativa di origine ischemica. All' ECG di base tutti i pazienti avevano un QRS > 130 ms (158 ± 25) con morfologia a

blocco di branca sinistra completo, 49/77 (64%) avevano una dissincronia ventricolare sinistra (all'ecocardiogramma) a riposo mentre il 38/77 (49%) ce l'avevano da sforzo (Tabella 1). Il dispositivo biventricolare è stato impiantato con successo in tutti i pazienti con un'unica complicanza procedurale: un pneumotorace verificatosi dopo puntura della vena succlavia, con riaccollamento spontaneamente dei foglietti pleurici dopo tre giorni senza necessità di un tubo di drenaggio. La posizione del catetere ventricolare sinistro in OAS era laterale in 37/77 (48%) pazienti, postero-laterale in 37/77 (48%) pazienti e antero-laterale in 3/77 (4%). La posizione invece in proiezione OAD era medio basale in 23/77 (30%) pazienti e medio apicale nei restanti 54/77 pazienti (70%) (Tabella 2). I valori di AV e VV ottimizzati sono riportati in Figura 1 e 2. Il valore di VV ottimale era identificato con l'ecocardiogramma, come descritto precedentemente, ed era diverso da simultaneo in 55 pazienti. A 12 mesi di follow-up 44/77 (58%) pazienti avevano avuto un rimodellamento inverso significativo mentre 33/77 (42%) pazienti sono stati giudicati non-responder (Tabella 3). Abbiamo valutato i possibili predittori di un intervallo VV ottimizzato diverso dalla stimolazione simultanea dei ventricoli con una regressione logistica binaria testando le seguenti variabili: (1) cliniche (eziologia, età, classe NYHA, diabete e ipertensione sistemica), (2) ecocardiografiche (ASn, Vol TD VSn, Vol TS VSn, FE VSn, IM e dissincronia a riposo e da sforzo valutata al TDI), (3) ECG (durata del QRS e PR) e (4) anatomiche (posizione elettrocattetere VS valutato attraverso la radiografia del torace). L'unico predittore significativo sia all'analisi univariata che multivariata è stata la durata del QRS (che raggiungeva $p = 0,008$ se considerato come una variabile continua). Per ottenere quindi un'informazione che potesse essere utile nella pratica clinica per identificare quei pazienti che potessero

beneficiare di una ottimizzazione eco guidata dell'intervallo VV (perché con alta probabilità di avere una programmazione del VV diverso da simultaneo) abbiamo costruito una curva di ROC (Figura 3). Il $QRS > 160$ ms era associato ad un buon livello di sensibilità (70,9%) e specificità accettabile (50,0%) per VV ottimizzato diverso da simultaneo. Tale valore soglia presenta dei buoni parametri alla regressione logistica binaria (OR 22,958 95% CI 2,816-184,201 $p = 0,003$). Infine è da sottolineare come il 63% dei pazienti con $QRS > 160$ ms (e quindi con intervallo VV diverso da simultaneo) è risultato responder in termini di rimodellamento ventricolare inverso rispetto al 43% dei pazienti con $QRS \leq 160$ ms con un forte trend verso la significatività ($p=0,06$) (Figura 4).

DISCUSSIONE

I nostri risultati dimostrano che il 70% dei pazienti dopo l'impianto di un device biventricolare e dopo ottimizzazione ecoguidata del ritardo VV presentano un valore diverso da simultaneo. Pertanto, una programmazione standard con un intervallo VV programmato simultaneo sarebbe inadeguata nella maggior parte dei pazienti. L'interpretazione di questi risultati non è semplice. L'ottimizzazione dei parametri AV e VV permette una più adeguata sincronia di attivazione delle camere cardiache con un adeguato contributo atriale al riempimento ventricolare e un'ottimale contrazione ventricolare, tutto questo si traduce in una miglior performance diastolica e sistolica (3-10). L'intervallo AV ottimale è quello che permette un adeguato contributo atriale al riempimento ventricolare (13). I criteri per programmare l'intervallo VV dovrebbero essere quelli che riproducono un'attivazione il più fisiologica possibile (13) che in definitiva è lo scopo della terapia di resincronizzazione cardiaca. Nonostante queste promettenti premesse fisiopatologiche i risultati dei tre studi principali su questo argomento appaiono deludenti (7-9). Lo studio InSync III dimostra che l'ottimizzazione del VV migliora la capacità funzionale (test dei 6 minuti) rispetto alla programmazione simultanea non ottimizzata. Non vi erano

però miglioramenti in termini di classe NYHA e qualità della vita. Inoltre, nello studio, si sottolinea come nella programmazione ottimale l'attivazione Vsn anticipa la stimolazione ventricolare destra in circa 55% dei pazienti. Il 20% dei pazienti avevano una programmazione simultanea e il 25% una preattivazione del ventricolo destro (7). Nel Rhythm II ICD, 121 pazienti candidati alla CRT sono stati randomizzati 1:3 a stimolazione biventricolare simultanea o ottimizzata. Dopo l'ottimizzazione dell'intervallo AV il migliore intervallo VV veniva valutato al Doppler continuo con il VTI all'efflusso aortico espressione della gittata sistolica. Si è valutato nei due bracci il miglioramento a 3 e a 6 mesi della classe funzionale NYHA e del test del cammino dei 6 minuti. Ancora una volta, la programmazione simultanea è risultata uguale alla stimolazione ottimizzata sequenziale (8). Il DECREASE-HF valutava pazienti con stimolazione simultanea rispetto a pazienti con sola stimolazione ventricolare sinistra e stimolazione biventricolare ottimizzata sequenziale. In tutti i bracci c'era un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra ma la stimolazione solo sinistra è risultata peggiore delle altre. Inoltre, la programmazione simultanea era associata ad una maggiore tendenza verso il rimodellamento ventricolare inverso (9). Questi risultati meritano alcune considerazioni: (1) lo studio InSync III non era uno studio randomizzato, infatti i pazienti ottimizzati sono stati confrontati con i due bracci dello studio MIRACLE, (2) nel RHYTHM II la percentuale di responder era simile nei due bracci ma se si valutava nello specifico l'incremento della frazione d'eiezione e la riduzione del volume tele sistolico (due parametri importanti per il paziente per il loro significato prognostico) i pazienti con VV ottimizzato avevano un miglioramento maggiore (3) infine la randomizzazione nello studio DECREASE HF era effettuata dopo aver escluso i pazienti con un valore ottimizzato di VV uguale a zero e la tecnica di ottimizzazione (nonostante se ne sia dimostrata la similitudine rispetto a quella con ecocardiogramma) non era realmente eco-guidata ma

utilizzava un algoritmo. Prendendo in considerazione tutte queste limitazioni appare prematuro voler abbandonare l'ottimizzazione dell'intervallo VV in tutti i candidati alla CRT, ma appare invece necessario valutare dei potenziali predittori di utilità di questa procedura al fine di razionalizzare le nostre risorse e ottenere un ulteriore beneficio per il paziente. Un recente studio clinico controllato randomizzato ha confrontato la stimolazione simultanea con quella sequenziale ottimizzata dimostrando un modesto beneficio clinico della stimolazione sequenziale a 6 mesi di follow up. In questa ottica la scelta di ottimizzare il VV solo nei pazienti con $> QRS$ 160ms può ridurre il numero complessivo di ottimizzazioni di circa un terzo, e di programmare adeguatamente il valore di ritardo VV in circa due terzi dei soggetti secondo una flow-chart da noi proposta (Figura 5). È da sottolineare che questo valore soglia è vicino al valore di 150ms che è dimostrato dalla metanalisi di Stavrakis et al. per essere associato ad una maggiore probabilità di risposta alla CRT (15), supportando l'ipotesi che il maggior ritardo di conduzione intra / interventricolare necessita di una più attenta sequenza di attivazione interventricolare per ottenere la miglior prestazione miocardica. Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare i nostri risultati e va inoltre sottolineato come sia anche necessario ripetere l'ottimizzazione dell'intervallo VV nel tempo come dimostrato da Valzania et al. conseguentemente alle modifiche che il cuore subisce (16,17). Ed è proprio in quest'ottica che recentissimi dispositivi hanno algoritmi dedicati ad una nuova modalità di stimolazione biventricolare che modifica dinamicamente in base alle caratteristiche elettriche del paziente gli intervalli atrio e interventricolari al fine di ottenere una performance cardiaca più fisiologica (18).

CONCLUSIONI

Il ruolo dell'ottimizzazione del VV nella pratica clinica corrente è oggetto di dibattito soprattutto in rapporto alla reale efficacia che questo sembra avere per il paziente e al dispendio di energie che comporta. Dai nostri risultati sembra che l'unico predittore di intervallo VV diverso da simultaneo sia le dimensioni del QRS all'ECG di base > 160 ms e che quindi questo sia anche l'unico parametro che identifichi la necessità di una ottimizzazione eco-guidata del ritardo VV. Un semplice parametro elettrocardiografico pre impianto è quindi in grado di identificare l'utilità di una ottimizzazione eco guidata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442
- 2) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117:2608-2616.
- 3) Bertini M, Delgado V, Bax JJ, et al. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009; 11 Suppl 5:v46-57.
- 4) Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace* 2008; 10 Suppl 3: 88-95.
- 5) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99:2993-3001.
- 6) Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004; 1:562-567.
- 7) Leon AR, Abraham WT, Brozena S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2298-2304.
- 8) Boriani G, Muller CP, Seidl KH, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable

cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006; 151:1050-1058.

9) Rao RK, Kumar UN, Schafer J, et al. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007; 115:2136-2144.

10) Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--Part 2: Follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:1628-1639.

11) Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, et al. Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *Am J Cardiol* 2008; 102:1373-1377.

12) Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684–688.

13) Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal Left Ventricular Lead Position Predicts Reverse Remodeling and Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1402–9.

14) Abraham WT, León AR, St John Sutton MG, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2012; 164 (5): 735-41.

15) Stavrakis S. The Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy and QRS Duration: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(2): 163-8.

16) Valzania C, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and

interventricular delays during follow-up. *Echocardiography*. 2007 Oct;24(9):933-9.

17) Valzania C, Eriksson MJ, Boriani G, et al. Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods . *Europace* 2008; 10(10): 1161-9.

18) Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Adaptive CRT Study Investigators. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012; 9 (11): 1807-14.

TABELLE**Tabella 1:** Popolazione

Numero pazienti	77	VOL TD Vsn (ml)	228±68
Età	65±11	VOL TS Vsn (ml)	174±59
Maschi/femmine	56/21	FE Vsn (%)	25±5
CMPD/CAD	56/21	Area IM (cm2)	6±6
NYHA II/III	37/40	Presenza di dissincronia a riposo al TDI (n. pazienti)	49
QRS medio (ms)	158±25	Presenza di dissincronia da sforzo al TDI (n. pazienti)	38

Legenda: CMPD: cardiomiopatia dilatativa idiopatica; CAD: cardiopatia dilatativa post infartuale; Vsn: ventricolo sinistro; VOL TD: volume telediastolico; VOL TS: volume telesistolico; FE: frazione d'ieiezione; IM: insufficienza mitralica.

Tabella 2: Posizione dell'elettrocatteter ventricolare sinistro

Posizione catetere	<i>Postero-Laterale</i>	<i>Laterale</i>	<i>Antero-Laterale</i>
Medio basale	9	12	2
Medio apicale	28	25	1

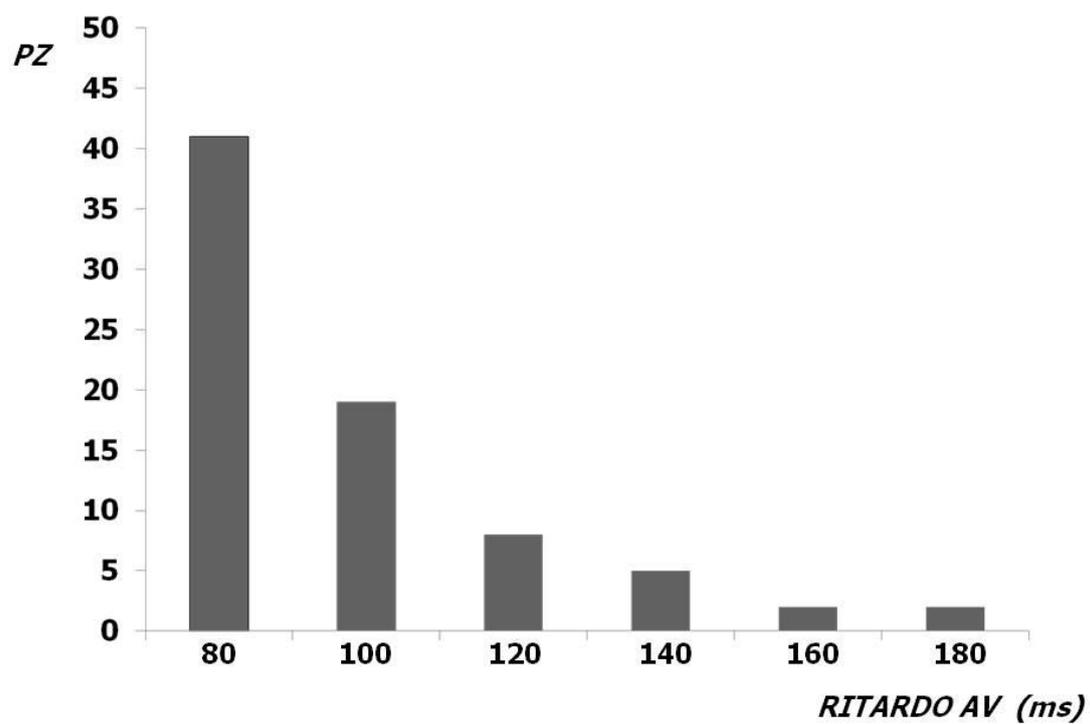
Tabella 3: Rimodellamento ventricolare inverso

	<i>BASALE</i>	<i>FOLLOW- UP</i>	<i>VARIAZIONE (%)</i>	<i>P</i>
VOL TD Vsn (ml)	228±68	194±78	-26±36	<0.001
VOL TS Vsn (ml)	174±59	139±67	-42±57	<0.001
FE Vsn (%)	25±5	31±8	18±20	<0.001
Asn (cm)	5±1	5±1	-4±20	0.582
A. IM (cm2)	6±6	5±5	-235±682	<0.001

Legenda: VOL TD Vsn: volume tele diastolico ventricolare sinistro; VOL TS Vsn: volume tele sistolico ventricolare sinistro; FE Vsn: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; Asn: atrio sinistro; A. IM: area del rigurgito mitralico.

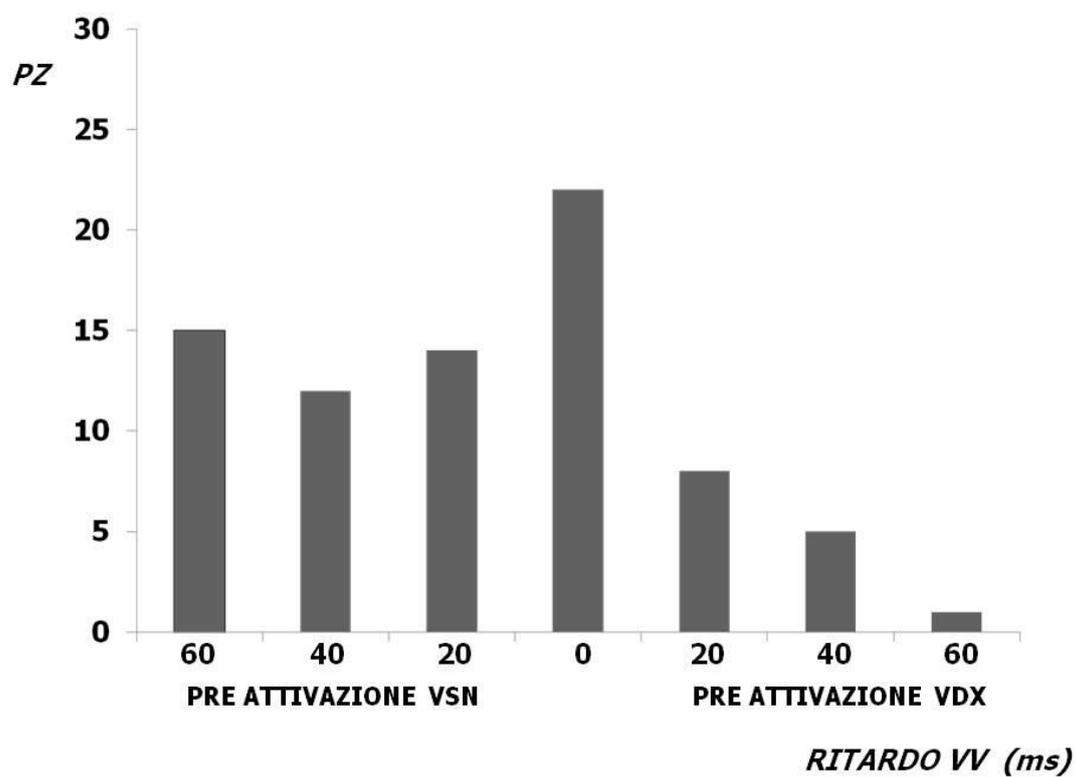
FIGURE

Figura 1: valori ottimizzazione dell'intervallo atrio ventricolare



Legenda: AV:atrioventricolare; PZ: pazienti

Figura 2: valori ottimizzazione dell'intervallo interventricolare



Legenda: vv: interventricolare; PZ: pazienti; VSN: ventricolo sinistro; VDX: ventricolo destro

Figura 3: curva di ROC

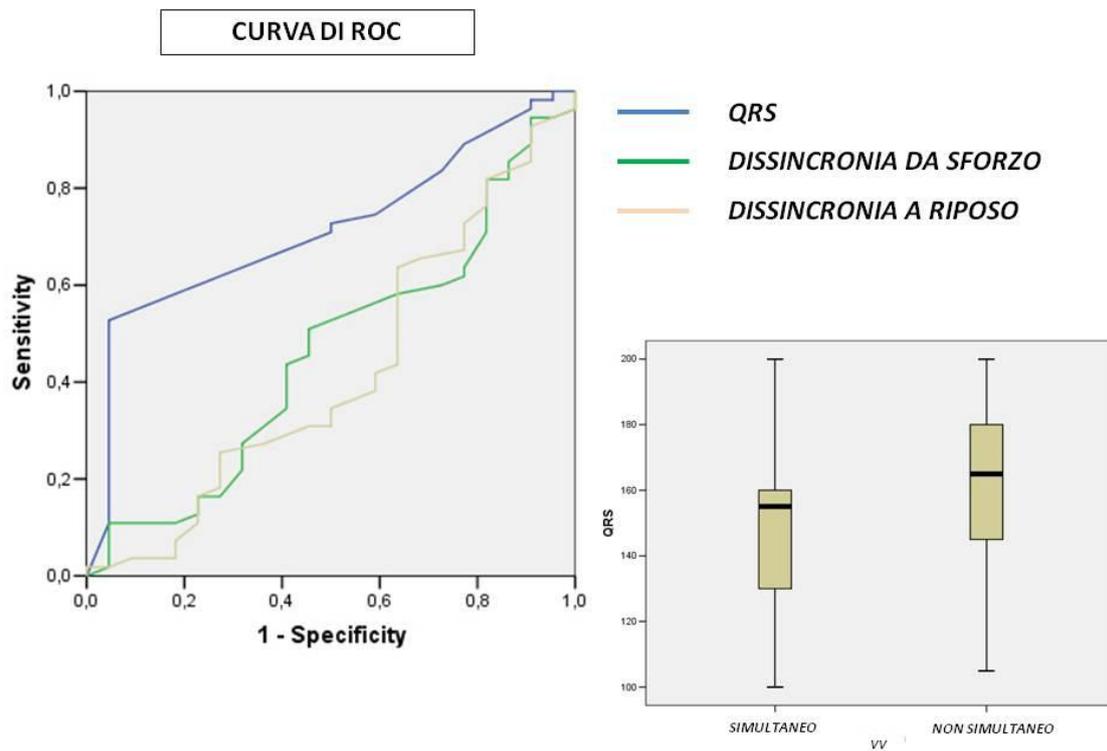


Figura 4: responder in relazione al QRS

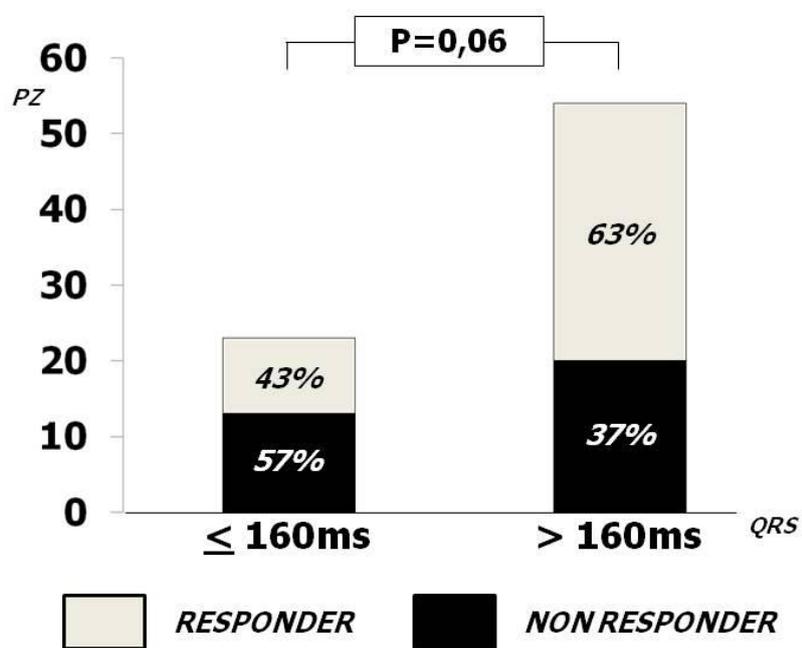
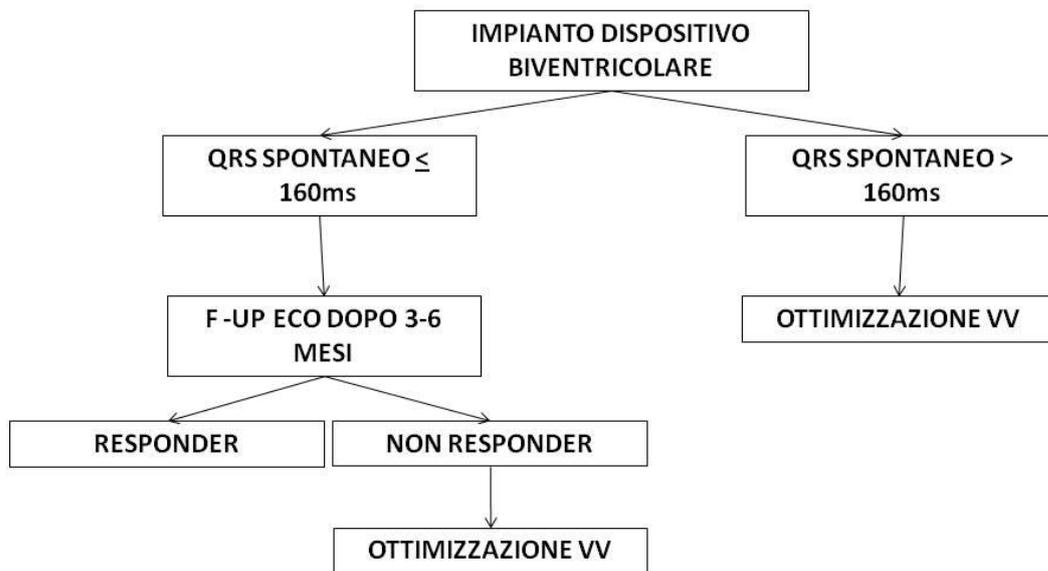


Figura 5: flow-chart per l'ottimizzazione del VV



LA FISSAZIONE ATTIVA DEL CATETERE VENTRICOLARE SINISTRO: COME, QUANDO E PERCHE'.

INTRODUZIONE

La percentuale di pazienti che non risponde in termini di rimodellamento ventricolare inverso alla terapia di resincronizzazione cardiaca è alta, circa il 40% dagli studi più autorevoli. Le cause sono diverse come già descritto in precedenza. Sicuramente l'anatomia riveste un ruolo fondamentale. Anatomia intesa come anatomia del sistema venoso coronarico e del nervo frenico. Per avere infatti un potenziale paziente responder è necessario che il catetere ventricolare sinistro sia posizionato in una sede ottimale per la resincronizzazione cardiaca ma che allo stesso tempo sia anche una posizione stabile e che non generi stimolazione diaframmatica. Il miglioramento della funzione ventricolare sinistra e la riduzione dei volumi sono strettamente legati al sito di stimolazione (1,2). Il posizionamento ottimale del catetere in un ramo tributario del seno coronarico è uno degli aspetti tecnici più delicati e difficili dell' impianto. Si definisce sito di stimolazione target il punto di maggior ritardo di attivazione ventricolare. L' elettrocatetere in tale zona porta il massimo beneficio alla resincronizzazione cardiaca e un miglioramento dell' outcome a lungo termine (3,4). Nella pratica clinica la zona corrisponde alla posizione laterale o postero-laterale. La cicatrice (eziologia ischemica) in corrispondenza della zona target è un determinante importante nella risposta alla CRT: quando il catetere è posizionato in un area di pregressa necrosi transmurale il beneficio della resincronizzazione è ridotto (5).

Per quanto concerne la stimolazione del nervo frenico da parte del catetere sinistro si verifica fino al 25% dei pazienti candidati alla CRT (6). D'altro canto questo non ci deve sorprendere, infatti se ricordiamo l'anatomia, il nervo frenico decorre nelle strette vicinanze della struttura cardiaca, in particolare decorre vicino alle sedi comunemente più utilizzate per il posizionamento del catetere ventricolare sinistro. Lo studio di Sanchez-

Quintana (7) sottolinea come il nervo frenico decorra ad una distanza inferiore a 3 mm dalla vena laterale nel 43% della popolazione analizzata ed ad una distanza inferiore a 2 mm dalla vena cardiaca magna nel 21% della popolazione in esame (Figura 1).

In un lavoro che abbiamo pubblicato qualche anno fa valutavamo quelli che erano i predittori di stimolazione diaframmatica e di risposta in termini di rimodellamento ventricolare inverso. La stessa posizione che risultava forte predittrice di risposta era anche predittrice di stimolazione diaframmatica (6). Questa è la parete laterale media e mediopicale del ventricolo sinistro. Alla luce di questi risultati l'area che va ricercata per avere un buon sito di stimolazione biventricolare è un'area estremamente vicina a dove decorre il nervo frenico. La stimolazione diaframmatica può però rappresentare anche un'importante limitazione alla CRT in quanto, seppur in alcuni casi possa essere gestita attraverso la programmazione del dispositivo dall'esterno, può comportare la necessità di un reintervento, che costituisce un impegno per il paziente e un aumento di costi per la struttura sanitaria. In rari casi, in assenza di soluzioni, può addirittura impedire completamente l'utilizzo della stimolazione biventricolare con possibile grave danno per la risposta clinica del paziente con scompenso cardiaco severo. Il catetere andrà pertanto posizionato in una zona il più vicino al nervo frenico senza che questo rappresenti un problema. Il posizionamento dell'elettrocattetero in tale area può però esporlo, in base alle caratteristiche anatomiche, al dislocamento (8). Un primo step nel ridurre il fenomeno della stimolazione del nervo frenico sembra essere l'utilizzo di un catodo programmabile. Guerewitz et al (9) hanno osservato una maggior quota di successo nel gestire la stimolazione diaframmatica in rapporto alla soglia miocardica con l'utilizzo di dispositivi che permettono la programmabilità del catodo. Un ulteriore problema è che la valutazione della stimolazione del nervo frenico all'impianto non è predittiva al 100% della futura stimolazione diaframmatica. Essa molte volte dipende dalla posizione assunta dal

soggetto (mettersi sul fianco sinistro, piegarsi in avanti, ecc.), emerge quindi ancora di più l'importanza di un catodo programmabile (6). Utile inoltre sembra essere la verifica automatica della cattura ventricolare, soprattutto quando la differenza della soglia tra nervo frenico e ventricolo sinistro è inferiore o uguale a 2 V. Tale metodica può essere considerata complementare a quella del catodo programmabile. Nel follow up la differenza della soglia tra ventricolo sinistro e nervo frenico tende a diminuire in tutte le configurazioni e quindi in pazienti selezionati l'autocattura diventa importante (6). Tra le metodiche utilizzate per ridurre l'incidenza della stimolazione del nervo frenico oggi sono disponibili due cateteri quadri polari che permettono di avere almeno 10 configurazioni di stimolazioni e quindi di massimizzare la differenza di soglia tra frenico e miocardio (10). Un catetere inoltre quadripolare permette di avere una buona stabilità perché è possibile posizionare il catetere nell'area anatomica più distale e poi stimolare dagli elettrodi prossimali (10). Sicuramente può rappresentare una buona soluzione, ad oggi però sono ancora pochi i dati riguardanti la spaziatura interelettrodica che permetterebbe di ridurre al minimo la stimolazione diaframmatica mantenendo comunque la posizione il più vicino possibile al sito ottimale per la re sincronizzazione cardiaca (11). In attesa di nuovi studi sulla spaziatura interelettrodica necessaria e quindi di nuovi cateteri quadri polari, una possibile soluzione alternativa ma anche complementare per posizionare il catetere nel sito ottimale mantenendone anche una maggiore stabilità è rappresentato dalla fissazione attiva dello stesso.

Pertanto alla luce di tali premesse abbiamo rivalutato la nostra casistica e abbiamo deciso di considerare la possibilità di fissare il catetere ventricolare sinistro con uno stent. Nel periodo compreso tra il 1999 e il 2009 la nostra incidenza di dislocazione dell'elettrocattetere ventricolare sinistro ad un anno dall'impianto di un device per la resincronizzazione cardiaca è rimasta sostanzialmente costante, in linea con la letteratura e

compresa tra l' 8 e 9,5%. In questo periodo, sporadicamente, in pazienti selezionati che avevano già avuto una dislocazione e/o buon margine di differenza di soglia miocardica-frenica in un sito però altamente instabile, dopo aver informato il paziente, abbiamo provveduto all'utilizzo di uno stent per fissare il catetere ventricolare sinistro. Quindi, abbiamo cercato di capire se potevano esserci dei fattori predittori di dislocazione del catetere ventricolare sinistro per identificare quei pazienti che avrebbero potuto beneficiare di uno stent al primo impianto. Infine abbiamo anche considerato la performance dei cateteri fissati con uno stent e i rischi a medio-lungo termine dei pazienti che erano stati sottoposti a questa procedura.

MATERIALI E METODI

Il presente studio è stato condotto in 2 gruppi consecutivi di pazienti per identificare le condizioni che richiedono la fissazione attiva mediante uno stent del catetere in seno coronarico. La necessità di fissare con stent il catetere avveniva per le seguenti motivazioni : garantire che la parte distale del catetere fosse in un sito ottimale per la re sincronizzazione cardiaca, stabile e con soglia tale da permettere un'uscita al di sotto della tensione della batteria ($\leq 2V @ 1ms$) oppure una differenza $\geq 2V$ tra la soglia miocardica e frenica , infine, per prevenire la dislocazione dell'elettrocattetere ventricolare sinistro a lungo termine. Per realizzare questo abbiamo analizzato tutti gli angiogrammi dei 218 pazienti impiantati con un device biventriolare tra il 1 gennaio 2006 e il 1 Agosto 2009 per studiare l'anatomia delle vene coronariche scelte come target per l'impianto dell' elettrocattetere ventricolare sinistro e per capire le possibili caratteristiche anatomiche che potevano predisporre alle dislocazioni. Tutti gli angiogrammi sono stati effettuati con la stessa apparecchiatura radiologica (prodotta da SIAS, Bergamo, Italia). In seguito, sono stati prospetticamente osservati un totale di 84 pazienti consecutivi con indicazione all'impianto di un device biventriolare nel periodo compreso

tra il 1 ottobre 2009 e il 31 Dicembre 2010: nei casi in cui vi era una dislocazione durante la procedura o vi erano caratteristiche anatomiche predittive di dislocazione già osservate retrospettivamente nei 218 pazienti si offriva la possibilità di “stentare” il catetere ventricolare sinistro. Prima dell’impianto tutti i pazienti firmavano un consenso informato nel quale si esprimeva anche la possibilità di dover ricorrere alla fissazione attiva del catetere ventricolare sinistro. Incanalato il seno coronarico si effettuava un angiogramma con catetere di Swan-Ganz e le vene laterali-posterolaterali venivano scelte come vaso target per la resincronizzazione in tutti i pazienti. Non venivano accettate come idonee tutte le vene anteriori considerate non ottimali per l’endpoint clinico. Tutti i pazienti hanno ricevuto cateteri bipolari con programmabilità del catodo al fine di avere un numero cospicuo di configurazioni di stimolazione al fine di massimizzare la differenza tra soglia miocardica e soglia di stimolazione del nervo frenico (9,12,13). La valutazione anatomica della vena target veniva fatta con la proiezione obliqua anteriore destra (25-35°) eventualmente con cranio-caudalità per sproiettare al meglio il vaso e identificarne la lunghezza e dalla proiezione obliqua anteriore sinistra (35-40°) per confermarne la lateralità/postero lateralità nel ventricolo sinistro. Abbiamo identificato tre tipologie di vene (Figure 2-4): A) vene che originavano dall’ostio del seno coronarico o prossimalmente ad esso che avevano un decorso verso l’alto in direzione della parete laterale o postero-laterale; B) vene con un angolo di distacco dal seno coronarico (seno trasverso) maggiore a 80°; C) vene con un angolo di distacco dal seno coronarico estremamente tortuoso o inferiore a 80°. La stabilizzazione dell’elettrocatteter ventricolare sinistro con stent era resa possibile con un singolo delivery quando veniva utilizzato un catetere molto piccolo (es. Attain Ability 4196 Medtronic) oppure posizionando due delivery all’interno del seno coronarico (uno per il catetere ed uno per lo stent) quando le dimensioni del catetere erano maggiori di 5,1 F. Sono quindi

stati utilizzati solo stent metallici senza rilascio di farmaci di calibro compreso tra 2,5-4,5 mm, di lunghezza compresa tra 8-12 mm. Lo stent veniva applicato prossimalmente al catodo prossimale e gonfiato ad una massimo di 16-18 atm per non più di 4 secondi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione cardiologica completa con elettrocardiogramma ed ecocardiogramma transtoracico prima dell'impianto del dispositivo e a 6 mesi di follow-up. Il follow up del dispositivo si eseguiva invece ogni 3 mesi.

L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita prima dell'impianto e a 6 mesi di follow-up utilizzando un Philips Sonos 5500 ed un Philips Sonos ie33 (Philips Ultrasound, Andover, MA, USA). Il volume tele diastolico e tele sistolico del ventricolo sinistro sono stati calcolati con il metodo Simpson biplano. La frazione di eiezione è stata calcolata ed espressa in percentuale. La risposta alla resincronizzazione è stata definita sulla base del rimodellamento ventricolare inverso a 6 mesi di follow-up secondo le modifiche del volume tele sistolico proposte da Ypenburg e collaboratori (14). La riproducibilità del nostro centro nell'effettuare le misure era già stata documentata in precedenza (15).

ANALISI STATISTICA

Tutte le variabili continue sono espresse come media e deviazione standard. Le variabili categoriche sono presentate come frequenze e percentuali, e sono stati confrontati con Chi-square test. Il T test di Student è stato utilizzato per confrontare le variabili continue. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo. E' stato utilizzato per tutte le analisi il programma statistico SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RISULTATI

Le caratteristiche dei 218 pazienti del gruppo di controllo impiantati tra l'anno 2006 e 2009 con un dispositivo biventricolare sono riportate in

Tabella 1. E' da sottolineare come in questo gruppo di pazienti la percentuale di dislocazioni del catetere ventricolare sinistro è stata del 9,6% (21/218). La maggior parte delle dislocazioni del catetere ventricolare sinistro si è verificata nei primi sei mesi (16/218, 7,3%), le restanti 5 dislocazioni sono avvenute entro i 12 mesi (2,3%) (16/218, 7,3%). Le 5 dislocazioni tardive sono avvenute in pazienti che nel follow up medio a 6 mesi avevano evidenziato una risposta/superrisposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca con riduzione del volume telesistolico maggiore del 20%. Nessun paziente ha avuto uno spostamento tardivo (dopo un anno dall'impianto). Solo 7/21 pazienti con dislocazione avevano il catetere ancora nella vena target e sono successivamente stati riposizionati nello stessa posizione ma con stabilizzazione mediante stent, 14/21 pazienti invece non avevano più la vena scelta disponibile perché si era trombizzata. Di questi sottogruppi la dislocazione era avvenuta entro il primo mese in 1 dei 7 e in 2 dei 14 ($p < 0,005$). Vene con caratteristiche anatomiche tipo A sono state scelte in 31/218 pazienti (14,2%), di tipo B in 84/218 (38,5%) e tipo C in 103/218 (47,2%). L'incidenza di dislocazioni in pazienti con vena tipo A è stato di 8/31 (25,8%), vena di tipo B 12/84 (14,3%) e solo 1/103 nelle vene di tipo C (0,9%). Non è stata osservata alcuna dislocazione quando il catetere era posizionato in un ramo collaterale della vena target che riusciva ad ospitare almeno 10 mm del catetere ventricolare sinistro (Figura 2). In assenza di tali rami collaterali per l'incuneamento del catetere ventricolare sinistro i tassi di posizionamento erano i seguenti: 8/19 (42%) per vene di tipo A , 12/52 (23%) per vene di tipo B, 1/47 (2%) per tipo C vene .

Sulla base di questa valutazione anatomica abbiamo condotto la nostra attività in modo prospettico per gli impianti di cateteri ventricolari sinistri tra il 1 Ottobre 2009 e il 31 Dicembre 2010. La stabilizzazione dell'elettrocattetero ventricolare sinistro mediante stent era proposta in tutti

quei pazienti con anatomia tipo A e B e assenza di rami collaterali del ramo target che potessero ospitare il catetere per almeno 10 mm. Veniva inoltre proposto in quei pazienti dove la differenza tra soglia miocardica e diaframmatica era inferiore a 2 mV nella configurazione di stimolazione migliore e l'arretramento del catetere per evitare la stimolazione del nervo frenico era tale da renderlo altamente instabile (Figura 5).

Le caratteristiche della popolazione di 84 pazienti valutati in maniera prospettica per valutare l'indicazione o meno a ricevere uno stent per la fissazione attiva del catetere ventricolare sinistro sono riportate in tabella 2. La dislocazione dell'elettrocattetere ventricolare sinistro si è verificata in 3/84 pazienti (3,5%), nessuno di loro aveva avuto la stabilizzazione mediante stent. Secondo i criteri descritti precedentemente 26/84 (30%) pazienti sono stati sottoposti a fissazione attiva mediante stent del catetere ventricolare sinistro : 9/12 con vena tipo A, 12/30 con vena di tipo B, e 5/37 con vena di tipo C. 19/84 (22%) pazienti sono stati giudicati a rischio di dislocazione sulla base delle caratteristiche anatomiche, di questi, 16 hanno accettato la fissazione attiva mentre 3 l'hanno rifiutata. Di questi 2/3 hanno presentato una dislocazione entro il primo mese (1 con anatomia tipo A ed 1 con vena tipo B) e al momento del riposizionamento hanno accettato lo stent. Per 7 pazienti (8%, 2 con anatomia B e 5 con C) invece la necessità di fissazione attiva si è resa necessaria a causa di una differenza di soglia tra frenico e miocardio molto bassa e per ovviare al problema il catetere è stato arretrato in una sede che lo rendeva ad alto rischio di posizionamento. Solo un paziente non giudicato a rischio di posizionamento (con anatomia di tipo C) ha invece presentato una dislocazione dopo 10 giorni dall'impianto, il paziente è stato quindi rioperato e il catetere è stato fissato mediante stent. Non ci sono state complicanze secondarie al posizionamento dello stent (dissezioni o perforazioni o versamenti pericardici). Le caratteristiche di confronto tra i pazienti trattati con stent e quelli senza

stent sono riportate in Tabella 2. Nessuna differenza nei parametri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici è stata osservata tra i 2 gruppi. Il periodo medio di follow up è stato di $23,9 \pm 3$ mesi nel gruppo “stentato” e $23,7 \pm 3,2$ mesi nel gruppo senza stent ($p = \text{NS}$). Nessuno dei pazienti con stent ha presentato dislocazioni o rialzi di soglia $> 0,75$ mV o differenza tra soglia miocardica e frenica < 2 mV; nessuno inoltre ha presentato la necessità del riposizionamento elettronico modificando i vettori di stimolazione. Al contrario, 3/58 (5,1%) pazienti che non erano stati stentati hanno avuto una dislocazione, due di questi erano stati previsti analizzando l’angiogramma e successivamente sono stati riposizionati e il catetere è stato stabilizzato. Inoltre nel gruppo dei 58 pazienti senza stent 2 (3,4%) hanno necessitato del riposizionamento elettronico per bassa differenza di soglia tra miocardio e frenico nel follow up e altri 2 (3,4%) hanno presentato un rialzo di soglia di cattura del ventricolo sinistro > 1 mV. La percentuale complessiva di pazienti responder ecocardiograficamente in toto non era differente tra i due gruppi ma i pazienti con stent avevano un numero significativamente maggiore di superresponder (Tabella 2). Sette pazienti (8,3%) sono deceduti: 3 nel gruppo stent (1 di insufficienza renale acuta, 2 di cancro) e 4 nel gruppo non-stent (3 per scompenso cardiaco in fase terminale, 1 per emorragia cerebrale). I parametri elettrici del catetere ventricolare sinistro erano simili nei due gruppi (Tabella 2). Nessun paziente ha presentato infezioni nel follow up, quindi non è mai stato necessario estrarre un catetere fissato attivamente con stent.

DISCUSSIONE

Nel posizionamento dell’elettrocatetere ventricolare sinistro si è fortemente condizionati dalla stabilità che questo deve avere e dalla stimolazione del nervo frenico, tutto questo senza trascurare l’efficacia che deve avere il sito di stimolazione nel generare una risposta in termini di rimodellamento ventricolare inverso. La difficile relazione che pertanto esiste tra posizione, efficacia, stabilità e stimolazione diaframmatica rappresenta oggi una delle

sfide più complesse nell'ambito della cardiostimolazione. Ad oggi il sito ottimale per la re sincronizzazione cardiaca ancora non è stato identificato anche se diversi lavori identificano la parete laterale/posterolaterale nelle sue porzioni medie come l'area target per ottenere una buona resincronizzazione cardiaca. D'altro canto la miglior posizione per determinare un rimodellamento ventricolare inverso spesso coincide con quella dove il nervo frenico è maggiormente presente (6). Inoltre non sempre la posizione target è facilmente raggiungibile a causa delle caratteristiche anatomiche del sistema venoso coronarico. Duray e collaboratori hanno infatti dimostrato che in circa il 21 % dei casi la prima scelta come sito target non è fattibile a causa di caratteristiche anatomiche o di instabilità del catetere (16). Il problema dell'instabilità del catetere è particolarmente importante, si calcola infatti che le dislocazioni avvengano in circa 8-10% dei pazienti con differenze scarsamente significative in rapporto alla tipologia del catetere ventricolare sinistro utilizzato (17,18). In un interessante lavoro di biomeccanica si è cercato di costruire un modello matematico che potesse identificare i potenziali fattori interessati nella dislocazione del catetere ventricolare sinistro (19). Su un modello costruito in laboratorio l'angolo d'ingresso del catetere, le dimensioni del vaso che contiene il catetere soprattutto intese in termini di lunghezza più che di larghezza e la curva del catetere che viene lasciata al di fuori del vaso appaiono come predittori di dislocazione (19). In questo studio riportiamo una strategia per ridurre il rischio di dislocazione dell'elettrocattetere ventricolare sinistro dopo impianto di un dispositivo CRT, basato sull'angiografia del sistema venoso coronarico. Abbiamo osservato che le vene con un origine inferiore prossimale all'ostio del seno coronarico e con un decorso verso l'alto e in vene laterali-postero laterali con angolo di origine dal seno trasverso $> 80^\circ$ sono maggiormente soggette a posizionamento soprattutto quando non hanno ulteriori rami collaterali per l'incuneamento del catetere. Il nostro approccio basato esclusivamente

sulla anatomia venosa ci ha portato a stabilizzare il 22% dei cateteri, che arrivava al 30% quando la fissazione attiva era richiesta per evitare la stimolazione del nervo frenico e avere comunque il catetere ventricolare sinistro stabile nel vaso. Questa tecnica di fissazione attiva ha portato la nostra percentuale di dislocazioni da circa il 9% a meno dell'1%.

L'incidenza delle dislocazioni varia ampiamente in letteratura a seconda di diversi fattori, quali il sito di posizionamento del catetere ventricolare sinistro (anteriore vs postero-laterale), l'esperienza dell'operatore e fattori meccanici (19) e può essere assunto pari a 6-10% a 6 mesi di follow-up. Nessuno studio però ha riportato l'incidenza di dislocazioni fino ad un anno di follow up come nel nostro studio. Abbiamo osservato che il nostro tasso di dislocazioni era simile alla letteratura a 6 mesi dall'impianto (7,3%), ma ha raggiunto il 9,6% ad 1 anno, quando ormai il rimodellamento ventricolare inverso si era già spesso verificato. Se questo fenomeno possa trovare una spiegazione ragionevole nel cambiamento dell'interazione elettrocatetere ventricolare sinistro-vena target, a causa della diminuzione del volume ventricolare sinistro che provoca una nuova relazione tra i due non è mai stato riportato prima e necessiterà di ulteriori verifiche. Le dimensioni della vena, il catetere e l'angolo di ingresso del ramo target sono fattori chiave per la stabilità del catetere stesso (19). Alcune di queste caratteristiche e i rapporti tra esse possono inoltre cambiare a rimodellamento ventricolare avvenuto, provocando quindi una nuova propensione alla dislocazione anche più tardiva. Inoltre la dislocazione dell'elettrocatetere può avvenire, in una minoranza di casi, per gestire al meglio la stimolazione diaframmatica (6).

La stabilizzazione mediante stent del catetere ventricolare sinistro garantisce stabilità, una buona soglia di stimolazione ed evita la stimolazione diaframmatica. Consapevole dei possibili vantaggi della fissazione attiva del catetere in seno coronarico l'azienda Medtronic ha già prodotto un catetere a fissazione attiva (i.e. Starfix) che nei diversi studi ha

dimostrato i vantaggi derivati dalla sua stabilità (20). Purtroppo ad oggi non rappresenta una valida alternativa in quanto deficitario per alcune caratteristiche tecniche e tecnologiche (vedi la monopolarità, il meccanismo di fissazione e le dimensioni elevate). Soprattutto la monopolarità che non permette un riposizionamento elettronico ha fatto sì che non venisse totalmente eliminata la problematica della stimolazione del nervo frenico (6,12,13, 21,22). La fissazione attiva con stent pertanto può essere proposta sia come mezzo per evitare la stimolazione del nervo frenico che per dare stabilità e buoni parametri di soglia di stimolazione miocardica (23,23). Questo approccio è già stato riportato in lavori pionieristici (23,24) e in una lunga serie dal gruppo della Cardiologia dell'Università di Semmelweis (25). In 5 anni il 39% di 784 pazienti ha ricevuto uno stent per la fissazione del catetere. La tecnica si è dimostrata efficace nel ridurre gli spostamenti e sicura per l'integrità del catetere a lungo termine. Nella loro esperienza, 296/312 procedure di fissazione del catetere con stent sono state guidate da spostamenti intraprocedurali del catetere e/o per la gestione della stimolazione diaframmatica (25). Il nostro studio ha il valore aggiunto di dare indicazioni anatomiche all'operatore per predire eventuali spostamenti e quindi agire di conseguenza rendendo più stabile il catetere. Inoltre, poter predire una dislocazione può anche aiutare nella scelta del materiale, infatti se c'è la possibilità di dover stentare il catetere sarà necessario per facilitare la procedura utilizzare cateteri più sottili per permettere l'utilizzo di un solo delivery che possa ospitare sia il catetere che lo stent. Questa eventualità è riportata anche nella esperienza di Geller (25). Esistono tuttavia alcune differenze tra la serie di Geller (25) e il nostro studio, innanzitutto la percentuale diversa di pazienti trattati con stent (39,7% vs 30%) e la ragione principale per la stabilizzazione del catetere ventricolare sinistro (gestione della prevenzione della stimolazione diaframmatica vs rischio di dislocazione). Entrambe le differenze possono

essere ricondotte alla tipologia di cateteri utilizzati, unipolari nel loro studio (305/312 pazienti), tutti bipolari nel nostro, che possono offrire alcuni vantaggi nella gestione del nervo frenico (6,17). Inoltre grazie al riposizionamento elettronico possono essere posizionati in un sito più distale della vena (quindi più stabile) e poi permettere una stimolazione dal catodo prossimale garantendo una buona resincronizzazione cardiaca (12,17,25).

L'uso di cateteri quadri polari può offrire un ulteriore vantaggio nella gestione del nervo frenico (26), e potrebbe inoltre teoricamente ridurre il rischio di dislocazione e quindi la necessità di stabilizzazione mediante stent, ma questa attesa non è stata ancora pienamente dimostrata nella pratica clinica (27). Il Quartet TM (St. Jude Medical Inc., St Paul, MN) mostra un tasso di dislocazione del 3,5% a 3 mesi (28). In effetti, uno studio clinico (MORE-CRT) di confronto tra catetere bipolare e quadri polare è attualmente in corso e valuterà anche questa eventualità, va però sottolineato come spesso la stimolazione dai catodi più prossimali non sia così ottimale a causa di un contatto non perfetto (26,29), e sia perciò poco utile nella pratica clinica in un gruppo consistente di pazienti (29). La necessità di sviluppare cateteri a fissazione attiva rappresenta comunque una sfida nell'ambito della terapia di resincronizzazione cardiaca al fine di rendere stabile il catetere garantendo una duratura stimolazione biventricolare che possa portare ad un rimodellamento ventricolare inverso riducendo la mortalità di questi pazienti (30,31). In effetti dal nostro studio i pazienti nel gruppo con fissazione attiva hanno avuto una percentuale maggiore di pressoché totale remissione della malattia con un numero complessivo di responder prossimo allo studio TARGET, il 73% (31). Lo sviluppo della fissazione attiva ad oggi è stato rallentato dalla fattibilità dell'estrazione dei cateteri in questi pazienti. Tale preoccupazione dovrebbe ridursi, considerando innanzitutto che il rischio infettivo maggiore è al momento del riposizionamento dell'elettrocattetero e non

all'impianto

(32,33).

Per quanto invece concerne la performance dei cateteri la paura era che lo stent potesse alterarla. Come già dimostrato da altri piccoli lavori anche nella nostra serie di pazienti la fissazione con stent non è risultata dannosa sul catetere (25). I parametri elettrici infatti si sono mantenuti costanti al follow up, è chiaro comunque che la performance andrà valutata anche con un follow up molto più lungo, infatti la durata media dei cateteri da pacing è di circa 15 aa quindi sarà da vedere se alla lunga lo stent può perturbare le caratteristiche del catetere. E' comunque da sottolineare che l'aspettativa di vita di questi pazienti è molto più breve rispetto a quella che è la longevità media di un normale catetere da pacing. Lavori di carattere istopatologico hanno valutato le caratteristiche del catetere stentato dopo averlo estratto chirurgicamente e nessuno ha riportato dei danni sulla guaina di silicone che riveste lo stent ma semplicemente una importante reazione fibrotica (34).

Peraltro oggi noi abbiamo a disposizione anche stent riassorbibili (35) il cui riassorbimento inizia a seconda del diverso stent dopo circa 3-6 mesi dal loro impianto. I primi sei mesi sono anche, come dimostrato dal nostro lavoro, quelli più a rischio per lo spositonamento, perciò una valida alternativa potrebbe essere l'utilizzo di questi stent riassorbibili per la fissazione a medio termine (3-6 mesi) che lascerebbe poi spazio al normale processo di integrazione del catetere con le strutture vascolari venose per la fissazione a lungo termine.

PUNTI CRITICI DELLA FISSAZIONE ATTIVA

La forza della fissazione attiva rappresenta anche quello che è il suo maggiore problema, infatti lo stent rende il catetere meno facilmente estraibile. Quanto questo possa rappresentare un problema è difficile da

valutare (36). In un recente lavoro multicentrico è stata valutata l'estrazione dell'unico catetere ad oggi disponibile a fissazione attiva. Maytin e collaboratori giudicati esperti nelle tecniche estrattive sottolineavano la possibilità di estrarre comunque questi cateteri senza un rischio aumentato di complicanze maggiori ma con una maggiore difficoltà rispetto ai cateteri a fissazione passiva (37). In quest'ottica quindi Ellenbogen e collaboratori hanno pubblicato una review con la domanda se fosse più pericoloso che promettente la fissazione attiva del catetere in seno coronarico (38). A tale proposito penso vadano fatte le seguenti considerazioni. Innanzitutto ad oggi non vi sono lavori che dimostrano con numeri significativi di casi la possibilità di rimuovere cateteri stentati. Esiste l'esperienza del gruppo dei Colleghi ungheresi che nei rarissimi casi che sono stati estratti non hanno riportato alcun problema. E' chiaro comunque che la possibilità di stent riassorbibili potrebbe risolvere il problema. Seconda considerazione è che la percentuale di cause infettive che potrebbero portare ad un'estrazione di un catetere a fissazione attiva è nettamente inferiore rispetto alle dislocazioni che porterebbero ad una riapertura del paziente, infatti il rischio infettivo è di circa l'1-2% a fronte di un 8-10% di dislocazioni (per non parlare del fatto che la riapertura espone essa stessa ad un rischio di infezione) (16-18,33). Una terza considerazione è legata al fatto che anatomicamente solitamente non esistono più di uno, due vasi adatti alla re sincronizzazione cardiaca di cui spesso uno è non adatto in termini di stabilità per il catetere (16). Posizionato pertanto il catetere nel sito target consideriamo che comunque il dislocamento di un catetere passivo e/o l'estrazione stessa spesso generano una trombosi del vaso come recentemente sottolineato da Curnis e collaboratori e quindi che comunque la dislocazione porti alla inutilizzabilità di vasi per una resincronizzazione cardiaca (36). Alla luce di tali considerazioni penso che la fissazione attiva vada sicuramente effettuata in centri esperti ed in casi selezionati di pazienti e che sicuramente non vada sovrautilizzata, ma in alcuni casi può

essere una valida opzione per ottenere un miglioramento clinico del paziente.

CONCLUSIONI

La fissazione attiva mediante stent del catetere in seno coronarico rappresenta una buona alternativa per dare al catetere stabilità e quindi per poterlo posizionare nelle aree più consone alla resincronizzazione cardiaca senza preoccuparsi delle dislocazioni o della stimolazione del nervo frenico. Tale metodica di fissaggio inoltre non appare condizionare la performance dei cateteri. D'altro canto la fissazione attiva va riservata a quei pazienti con caratteristiche anatomiche predisponenti la dislocazione perché la stabilità che rappresenta il punto di forza della fissazione attiva potrebbe trasformarsi in un problema in caso di estrazione. Alla luce di tali considerazioni saranno da costruire nuovi elettrocateteri in grado di avere meccanismi di fissazione attiva che non precludano la possibilità di estrarre il catetere o da testare stent riassorbibili.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dekker AL, Phelps B, Dijkman B, et al. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1641-1647.
- 2) Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1402-1409.
- 3) Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-99.
- 4) Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004;90:17-9.
- 5) Bleeker GB, Schalij MJ, van der Wall EE, et al. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:899-901.
- 6) Biffi M, Moschini C, Bertini M et al. Phrenic Stimulation: A Challenge for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2009;2;402-410.
- 7) Sanchez-Quintana D. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists, *J. Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 16, pp.309-313, 2005.
- 8) Alonso C, Leclercq C, Revault d'Allonnes F, et al. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart* 2001; 86:405-410.
- 9) Gurevitz O, Nof E, Carasso S, et al. Programmable multiple pacing configurations help to overcome high left ventricular pacing thresholds and avoid phrenic nerve stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1255-1259.

- 10) Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1822-8.
- 11) Biffi M, Zanon F, Bertaglia E, et al; PING-EP Study Group. Short-spaced dipole for managing phrenic nerve stimulation in patients with CRT: The "phrenic nerve mapping and stimulation EP" catheter study. *Heart Rhythm*. 2013 Jan;10(1):39-45.
- 12) Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need ? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:1201-8.
- 13) Biffi M, Exner DV, Crossley GH, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. *Europace* 2013;15:77-82.
- 14) Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;10:483-490.
- 15) Rocchi G, Bertini M, Biffi M, et al. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodelling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:89-97.
- 16) Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. Coronary sinus side branches for cardiac resynchronization therapy: prospective evaluation of availability, implant success, and procedural determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19 (5); 489-94.
- 17) Champagne J, Healey JS, Krahn AD et al. on behalf of the ELECTION Investigators. The effect of electronic repositioning on left ventricular pacing and phrenic nerve stimulation. *Europace*. 2011;13:409-415.

- 18) León AR, Abraham WT, Curtis AB, et al; MIRACLE Study Program. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol.* 2005 20;46(12):2348-56.
- 19) Zhao X, Burger M, Liu Y, et al. Simulation of LV pacemaker lead in marginal vein: potential risk factors for acute dislodgement. *J Biomech Eng.* 2011;133.
- 20) Nägele H, Behrens S, Azizi M. Reversing cardiac resynchronization therapy non-responder status in a patient with a surgically placed epicardial left ventricular lead by switching to an active fixation coronary sinus lead. *Europace.* 2008;10(10):1234-5.
- 21) Luedorff G, Kranig W, Grove R, et al. Improved success rate of cardiac resynchronization therapy implant by employing an active fixation coronary sinus lead. *Europace* 2010;12:825-829.
- 22) Crossley GH, Exner D, Mead RH, et al.; Medtronic 4195 Study Investigators. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm.* 2010 ;7:472-8.
- 23) Szilagy S, Merkely B, Roka A, et al. Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:303-307.
- 24) Szilagy S, Merkely B, Zima E, et al. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Europace* 2008;10:1157-1160.
- 25) Geller L, Szilagy S, Zima E, et al. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm* 2011;8:845-850.
- 26) Sperzel J, Dänschel W, Gutleben KJ, et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace* 2012;14:365-372.

- 27) Parahuleva MS, Chasan R, Soydan N, et al. Quadripolar Left Ventricular Lead in a Patient with CRT-D Does Not Overcome Phrenic Nerve Stimulation. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011 27;5:45-7.
- 28) Tomassoni G, Baker J, Corbisiero R, et al.; for the Promote® Q CRT-D and Quartet® Left Ventricular Heart Lead Study Group. Postoperative Performance of the Quartet(®) Left Ventricular Heart Lead. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Jan 22.[Epub ahead of print].
- 29) Klein N, Klein M, Weglage H, et al. Clinical efficacy of left ventricular pacing vector programmability in cardiac resynchronization therapy defibrillator patients for management of phrenic nerve stimulation and/or elevated left ventricular pacing thresholds: insights from the Efface Phrenic Stim study. *Europace* 2012;14:826-832.
- 30) Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal Left Ventricular Lead Position Predicts Reverse Remodeling and Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1402–1409.
- 31) Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509-1518.
- 32) Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation.* 2010 ;19:1553-1561.
- 33) Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, Mela T, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:81-87.
- 34) Baranowski B, Yerkey M, Dresing T, et al. Fibrotic tissue growth into the extendable lobes of an active fixation coronary sinus lead can complicate extraction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Jul;34(7):e64-5.

- 35) Diletti R, Serruys PW, Farooq V, et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J.* 2012 Nov;164(5):654-63.
- 36) Curnis A, Bontempi L, Coppola G, et al. Active-fixation coronary sinus pacing lead extraction: a hybrid approach. *Int J Cardiol.* 2012 May 3;156(3):e51-2.
- 37) Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P, et al. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Jun ;35(6):641-7.
- 38) Kalahasty G, Ellenbogen KA. The active fixation coronary sinus lead: more peril than promise? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Jun;35(6):639-40.

TABELLE

Tabella 1: caratteristiche della popolazione retrospettiva

	Popolazione
	(n=218)
<hr/>	
Caratteristiche demografiche	
Età (aa)	66±14
Maschi [n, (%)]	159 (73)
Storia clinica [n, (%)]	
Diabete	46 (21)
Eziologia Ischemica	59 (27)
Ipertensione arteriosa sistemica	103 (47)
Dislipidemia	107 (49)
Terapia farmacologica [n, (%)]	
ACE inibitori/Sartani	189 (87)
Beta-bloccanti	193 (89)

Diuretici	190 (88)
Nitrati	13 (6)
Statine	82 (38)
Anticoagulanti orali/Ac. acetilsalicilico	181 (83)

Caratteristiche cliniche

Classe funzionale NYHA III, IV [n, (%)]	201 (92)
QRS (ms)	158±31

Caratteristiche ecocardiografiche

Volume telediastolico Vsn (ml)	222±82
Volume telesistolico Vsn (ml)	163±70
Frazione d'eiezione Vsn (%)	27±8

Valutazione della CRT

Responder ecocardiografici alla CRT [n, (%)]	135 (62)
Super-responder ecocardiografici all CRT [n, (%)]	57 (26)
Sposizionamenti catetere ventricolare sinistro	21 (9.6)

Legenda: Vsn: ventricolo sinistro; CRT: terapia di re sincronizzazione cardiaca.

Tabella 2: caratteristiche della popolazione prospettica in rapporto al tipo di fissazione.

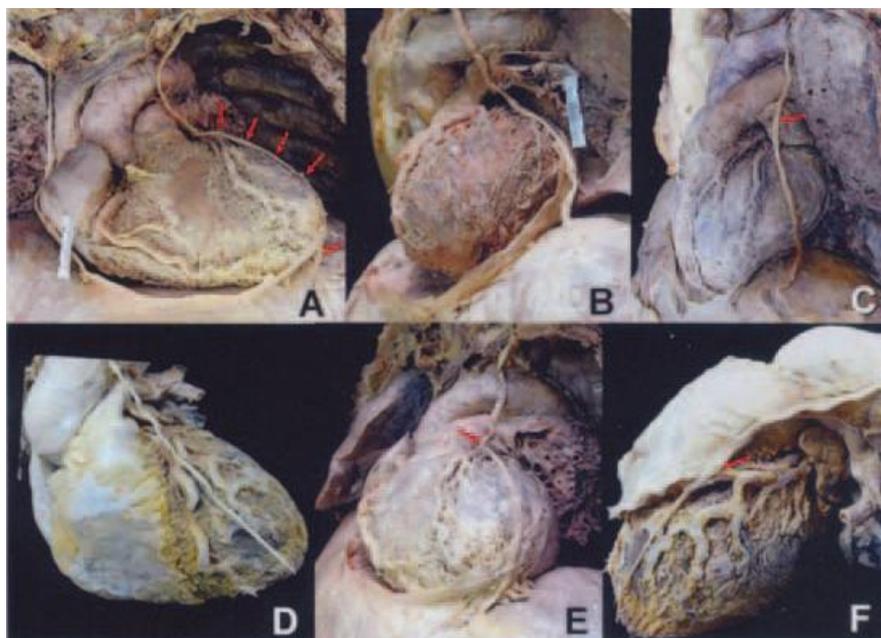
		Pz con stent n=26	Pz senza stent n=58	Pz totali n=84	P
Caratteristiche cliniche					
[n, (%)]					
Età (aa)		65±17	67±13	66±14	0.60
Maschi [n, (%)]		18 (69)	37 (64)	55 (65)	0.63
NYHA IV [n, (%)]		2 (8)	6 (10)	8 (10)	0.91
Ez. Ischemica [n, (%)]		5 (19)	21 (36)	26 (30)	0.40
Diabete [n, (%)]		2 (8)	14 (24)	16 (19)	0.15
Ipertensione [n, (%)]		13 (50)	21 (36)	34 (40)	0.12
Dislipidemia [n, (%)]		9 (35)	29 (50)	38 (45)	0.30
Caratteristiche ECG					
QRS (ms)		161±26	158±28	159±27	0.61
Caratteristiche ECO					
Vol TD Vsn (ml)	Basale	207±66	202±55	203±45	0.7
	Follow up	181±73	203±82	195±78	0.5
Vol TS Vsn (ml)	Basale	153±52	143±42	146±45	0.34
	Follow up	113±65	140±72	129±70	0.37
FE Vsn (%)	Basale	26±6	29±7	28±7	0.069

	Follow up	41±14	34±13	37±13	0.26
Responder		19 (73%)	34 (59%)	53 (63%)	0.3
Super-responders		12 (46%)	12 (21%)	24 (29%)	0.005
Caratteristiche elettriche					
Soglia Vsn (V@0.4ms)	Basale	1.1±0.6	1.0±0.6	1.0±0.6	0.67
	Follow Up	1.2±0.7	1.1±0.7	1.2±0.7	0.44
Impedenza Vsn (ohm)	Basale	634±220	621±164	625±181	0.76
	Follow Up	623±266	584±173	596±205	0.44
Terapia [n, (%)]					
ACE-I/ARB		25 (99)	50 (86)	75 (89)	0.15
Beta-bloccanti		25 (99)	55 (95)	80 (95)	0.78
Diuretici		22 (85)	49 (84)	71 (84)	0.83
TAO/ASA		23 (88)	51 (88)	74 (88)	0.72

Legenda: Pz: pazienti; ECG: elettrocardiogramma; ECO: ecocardiogramma; Vol TD: volume tele diastolico; Vol TS: volume tele sistolico; FE: frazione d'eiezione; Vsn:ventricolare sinistro; ACE-I:farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB: sartani; TAO: anticoagulanti orali; ASA: ac. acetilsalicilico

FIGURE

Figura 1: nervo frenico e cuore



(Sánchez-Quintana 2005. pp 312)

Figura 2: anatomia di tipo A predisponente la dislocazione del catetere ventricolare sinistro (A) vs non predisponente la dislocazione (B).

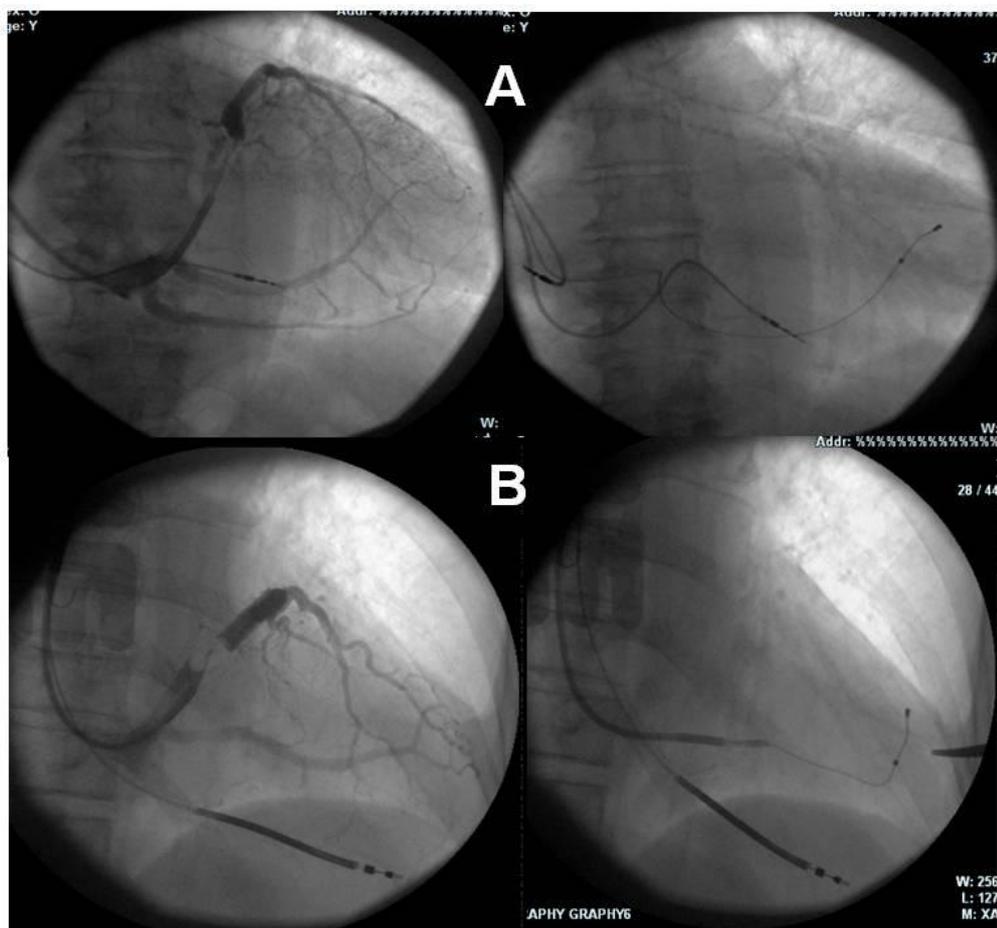


Figura 3: anatomia di tipo B predisponente la dislocazione del catetere ventricolare sinistro (A) vs non predisponente la dislocazione (B).

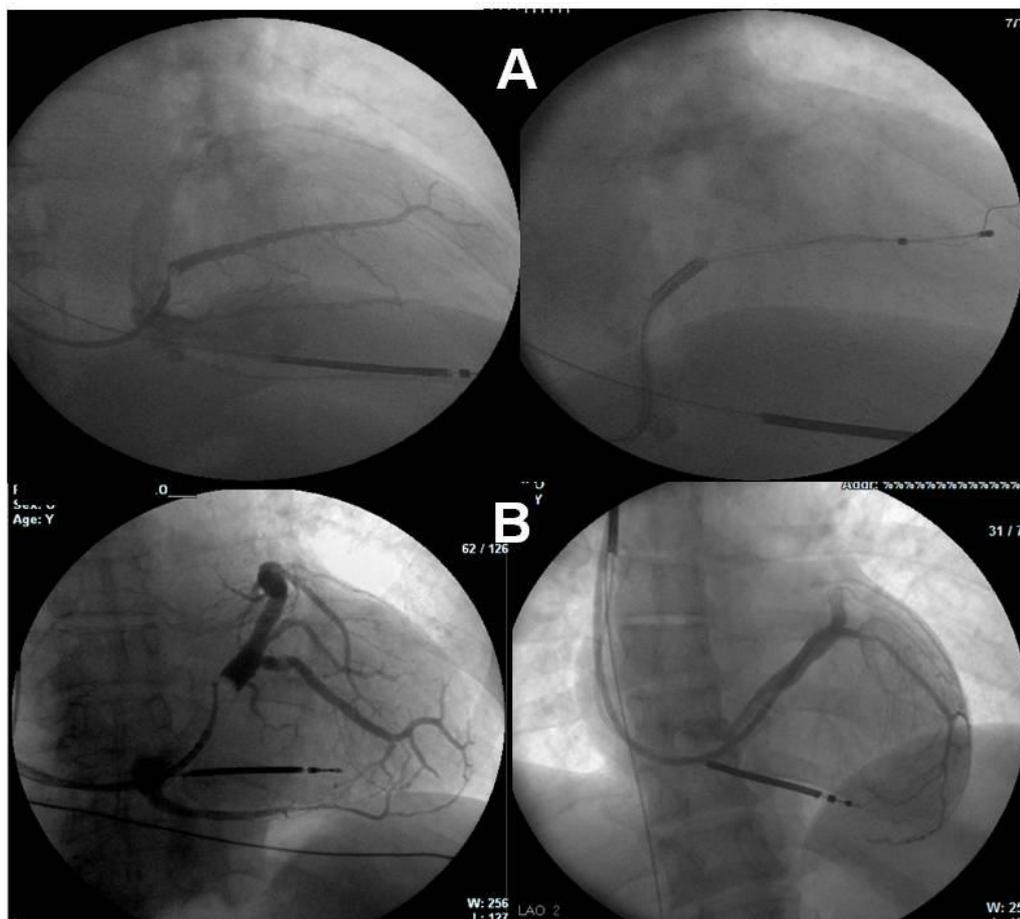


Figura 4: anatomia di tipo C predisponente la dislocazione del catetere ventricolare sinistro (A) vs non predisponente la dislocazione (B). Si noti l'area di stimolazione del nervo frenico.

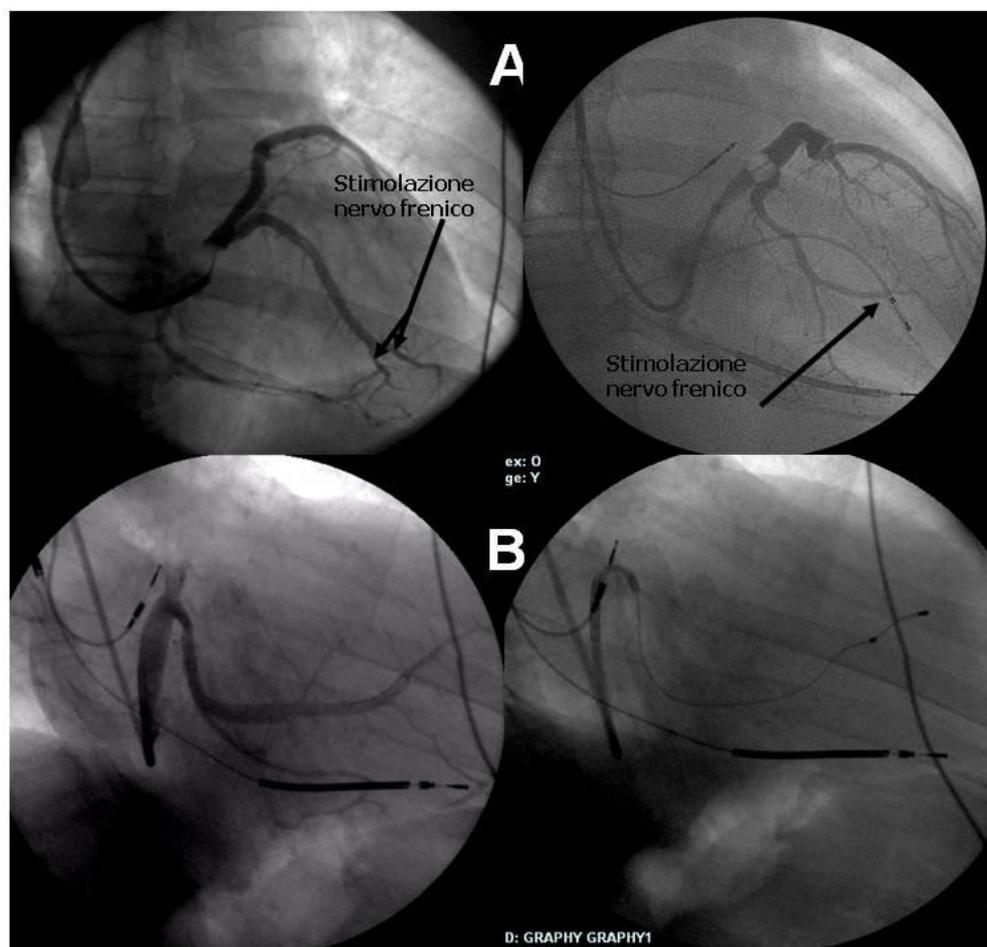
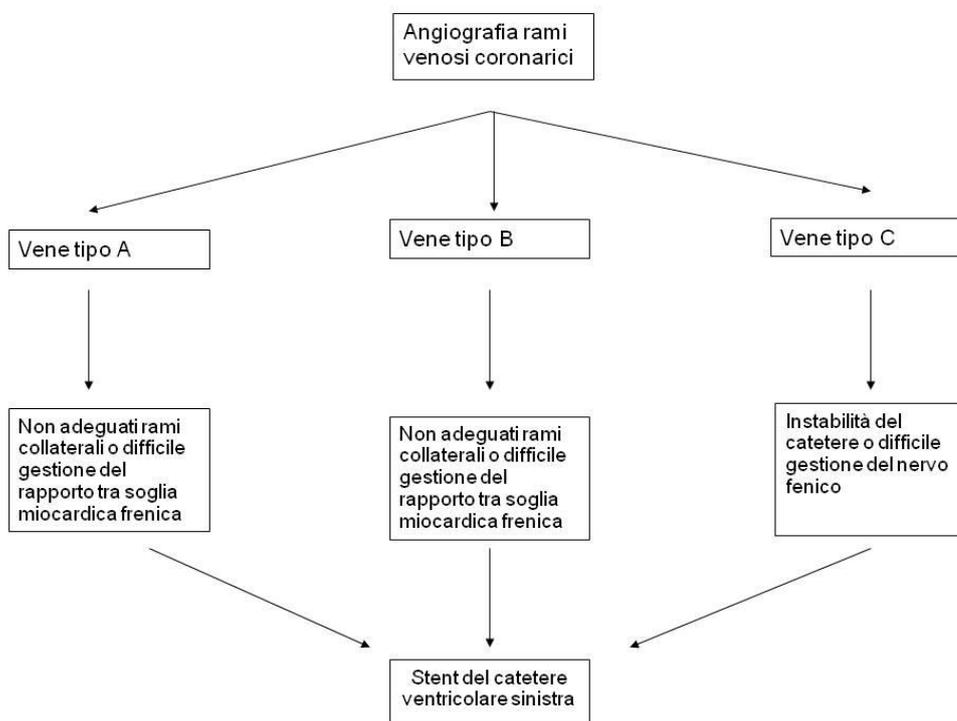


Figura 5: flow-chart per la fissazione attiva del catetere ventricolare sinistro



LA STIMOLAZIONE ENDOVENTRICOLARE SINISTRA: SICUREZZA ED EFFICACIA

INTRODUZIONE

I pazienti non responder alla terapia di re sincronizzazione cardiaca sono circa il 40% dei portatori di device biventricolare (1). Le cause di una mancata risposta vanno probabilmente ricercate nella scelta del paziente e nelle limitazioni dell'approccio trans venoso (2). E' utile ricordare infatti come l'anatomia del sistema venoso cardiaco non sempre permetta il posizionamento dell'elettrocattetero ventricolare sinistro in aree adeguate per la resincronizzazione. Esistono poi condizioni dove l'anatomia è favorevole ma non lo sono i parametri elettrici di stimolazione, quindi aree dove l'intensità di corrente necessaria alla stimolazione miocardica è troppo elevata. Un ulteriore problema è la stimolazione del nervo frenico che avviene in circa il 30% dei pazienti con device biventricolare e che limita un'adeguata stimolazione in circa 10% dei pazienti (3). Infine un punto da considerare è il rapporto che sussiste tra mancata risposta in termini di rimodellamento ventricolare inverso e posizione dell'elettrocattetero (4). Un lavoro pubblicato nel 2009 da Biffi et al. dimostrava come la maggior parte dei pazienti che rispondeva alla terapia di re sincronizzazione in termini di incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e riduzione del volume tele sistolico aveva il catetere sinistro posizionati in parete laterale /postero laterale nei segmenti medio basali e medio apicali, ma d'altro canto esisteva anche un certo numero di pazienti con il catetere in sede antero-laterale che rispondeva alla CRT (4). Alla luce di queste considerazioni confermate anche dai lavori di Butter et al. si poteva concludere che la posizione laterale e posterolaterale era la migliore per molti pazienti ma non per tutti (4,5). Inoltre è da sottolineare come il catetere ventricolare sinistro spesso è posizionato in sedi sub ottimali perché è condizionato dall'anatomia del sistema venoso coronarico e dalla stabilità che questo gli può dare. Come dimostrato,

quindi, raramente esistono più di due siti ottimali per re sincronizzare e spesso non tutti e due garantiscono stabilità al catetere (5). Tutto questo comporta che il margine di scelta per posizionare il catetere ventricolare sinistro è ridotto. Per tale ragione nel corso degli anni sono state proposte tecniche alternative di re sincronizzazione cardiaca che non fossero limitate dall'anatomia venosa. La prima è stata l'approccio minitoracotomico per il posizionamento epicardio del catetere ventricolare sinistro. La stimolazione epicardica genera lo stesso miglioramento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro che la stimolazione trans venosa ma comporta maggiori problemi, infatti ha una ospedalizzazione più lunga, una mortalità perioperatoria più alta e minori benefici clinici rispetto alla stimolazione tradizionale (6). Negli ultimi anni l'approccio trans venoso attraverso il setto interatriale per il posizionamento di un catetere all'interno del ventricolo sinistro è stato suggerito come possibile alternativa alla stimolazione convenzionale. Se questa metodica risultasse sicura comporterebbe un aumento del numero di successi di impianto di dispositivi biventricolari, offrirebbe una maggior possibilità di scelte di dove posizionare il catetere ventricolare sinistro ed eviterebbe la stimolazione del nervo frenico. La stimolazione endoventricolare sinistra è stata descritta ad oggi in pochi casi clinici. Il primo caso fu descritto da Jais e collaboratori nel 1998 su una donna impiantata precedentemente con un pacemaker DDD per malattia del nodo del seno che dovette fare un upgrade a stimolazione biventricolare. Non si riuscì con l'approccio tradizionale pertanto si tentò efficacemente l'approccio tran settale con posizionamento del catetere all'interno del ventricolo sinistro (7). Dieci anni dopo Leclercq e collaboratori impiantarono 6 pazienti con un approccio tran settale e a lungo termine tale metodica presentava la stessa efficacia e sicurezza della tecnica tradizionale anche se tutti i pazienti dovevano assumere terapia con anticoagulante orale indipendentemente dalla malattia di base (8). Tra il 2007 e il 2009 anche Van Gelder e Morgan

pubblicarono le loro piccole serie di casi clinici che conseguentemente al fallimento di impianto biventricolare con tecnica classica venivano impiantati con un catetere endoventricolare sinistro. Entrambi ne sottolineavano la fattibilità, anche se consideravano necessario valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. E' da sottolineare come tutti questi lavori per il posizionamento del catetere ventricolare sinistro utilizzavano un approccio combinato tra la via femorale e via superiore tramite succlavia che analizzeremo nel capitolo dedicato (9,10). La domanda ricorrente tuttavia che ci si pone è: quali sono le caratteristiche di una stimolazione endoventricolare sinistra e perché potrebbe essere una buona alternativa alla stimolazione dal seno coronarico? Whinnet nel 2012 ha sottolineato come la stimolazione endoventricolare sinistra permetta una più bassa soglia di cattura rispetto alla stimolazione epicardica (quindi con un risparmio energetico e una maggiore longevità del dispositivo), un rischio basso di avere stimolazione diaframmatica, una maggior stabilità del catetere perché non condizionato dall'anatomia venosa e quindi anche una più vasta possibilità di scelta di dove posizionare il catetere ventricolare. Sembrerebbe infine esserci una minore aritmogenicità della stimolazione endocardica conseguentemente ad una riduzione della dispersione del QT ed un miglioramento della resincronizzazione per una più rapida e fisiologica attivazione del ventricolo sinistro (11,12). Dall'altro lato rimangono ancora insolte diverse problematiche relative alla stimolazione endoventricolare sinistra. Le sfide dei prossimi anni saranno capire il rischio trombo embolico di questi pazienti, valutare l'interazione del catetere con la valvola mitrale e la fattibilità di una estrazione (12). Sarà inoltre necessario fornire materiali che rendano più facile l'accesso tran settale ed il posizionamento del catetere ventricolare sinistro, capire quale sia il miglior sito di stimolazione in rapporto alla malattia di base e impostare trial che possano dimostrare la non inferiorità e la superiorità di questo approccio rispetto alla tecnica convenzionale. Alla luce di tali sfide

dal 2011 partecipiamo ad un trial multicentrico sponsorizzato dalla ditta Medtronic S.P.A. (Minneapolis) per valutare innanzitutto la sicurezza di un approccio tran settale per il posizionamento del catetere endoventricolare sinistro e quindi l'efficacia di tale metodica in un follow up a medio-lungo termine.

TECNICA D'IMPIANTO

Questa terapia alternativa di resincronizzazione prevede una tecnica diversa d'impianto rispetto a quanto visto per l'impianto dei normali device biventricolari. Le prime esperienze per l'impianto di un catetere endoventricolare sinistro attraverso il setto interatriale prevedevano un approccio combinato inferiore- superiore per il posizionamento del catetere sinistro (7-9). Si posizionava in sede femorale destra un introduttore all'interno del quale venivano posizionati altri introduttori lunghi e l'ago per effettuare una puntura standard del setto interatriale. Eseguita la puntura tran settale una guida veniva inserita nell'introduttore lungo appoggiato in fossa ovale. La guida veniva posizionata in atrio sinistro. Rimosso l'introduttore dalla vena femorale rimaneva la guida che veniva presa da un catetere steerable introdotto da un accesso superiore (vena succlavia, destra o sinistra). A questo punto sulla guida veniva fatto scorrere un introduttore il quale veniva posizionato all'interno delle sezioni sinistre. Rimossa pertanto la guida, all'interno dell'introduttore si posizionava un catetere a fissazione attiva all'interno del ventricolo sinistro. Posizionato il catetere si rimuoveva l'introduttore. Questa tecnica venne proposta la prima volta a fine anni 90 dal gruppo del Dott. Jais e ripresa pochi anni dopo dal Prof. Morgan a Southampton (7-10). Questa tecnica era funzionale ma estremamente complessa inoltre non c'era un materiale dedicato ma venivano utilizzati cateteri ed introduttori adibiti ad altre procedure. Nel 2011 l'azienda Medtronic per uno studio multicentrico ha prodotto una serie di materiali per rendere possibile l'approccio tran settale attraverso la vena succlavia. Questo sistema telescopico riportato in

Figura 1 è composto da: un deflectable delivery (blu) all'interno del quale si può introdurre un introduttore preformato (viola) con il suo dilatatore (azzurro). All'interno quindi del dilatatore viene posizionata una guida a radiofrequenza (o in alternativa un ago) che collegata ad un generatore permetterà la puntura tran settale. L'accesso avviene attraverso la vena succlavia sinistra (o destra). Si porta il deflectable delivery all'interno dell'atrio destro quindi lo si piega fintanto che si appoggia contro la fossa ovale che rappresenta il punto migliore per la puntura tran settale. La posizione finale del deflectable delivery viene ottenuta ruotando in senso antiorario il catetere come per l'accesso al seno coronarico ma leggermente più posteriore. Un aiuto per la conferma di aver raggiunto la posizione ottimale può essere offerto dall'eco intracardiaco o dall'eco trans esofageo. Chiaramente anche le proiezioni radiologiche oblique destra e sinistra possono aiutare ma essendo molto importante anche quale area della fossa ovale pungere l'eco è nettamente migliore. Posizionato pertanto il catetere nel centro della fossa ovale, si porta fino alla punta del delivery l'introduttore viola con il suo dilatatore e la guida a radiofrequenza. Si effettua un leggero "tenting" della fossa ovale con il sistema telescopico quindi si eroga la radiofrequenza facendo passare la guida in atrio sinistro. Per avere una buona stabilità è meglio inserire la guida nelle vene polmonari sinistre. Sulla guida va quindi fatto scorrere il dilatatore e su quest'ultimo l'introduttore. L'introduttore viola è preformato pertanto, retracts la guida, può essere direzionato verso la valvola mitrale e quindi nel ventricolo sinistro. Una volta che l'introduttore è all'interno del ventricolo sinistro attraverso una proiezione asse corto ecocardiografica si può indirizzare l'introduttore verso la parete giudicata ottimale per la sincronizzazione cardiaca. All'interno dell'introduttore quindi si posiziona un catetere a fissazione attiva con vite esposta il quale viene fissato sull'endocardio ventricolare sinistro. Si rimuovono pertanto l'introduttore e

il deflectable delivery con una “tagliera” lasciando il catetere all’interno del ventricolo sinistro (Figura 2).

MATERIALI E METODI

Tutti i 26 pazienti, previa la firma di un consenso informato, effettuavano prima dell’impianto di un catetere endoventricolare sinistro i seguenti accertamenti: visita cardiologica al fine di giudicare il grado di scompenso, test dei sei minuti per valutare la capacità funzionale, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma che confermasse l’assenza di risposta alla terapia di resincronizzazione, nel caso in cui questi fossero già portatori di device biventricolare, o la necessità della stessa secondo le attuali linee guida. La procedura d’impianto del catetere endoventricolare sinistro veniva eseguita in sala di emodinamica adibita alle procedure di elettrofisiologia e cardiostimolazione. I pazienti erano monitorati mediante ECG, pulsossimetria e pressione arteriosa invasiva. A tutti i pazienti venivano applicate le piastre da defibrillazione per intervenire tempestivamente nel caso in cui insorgessero aritmie ventricolari maligne. Mediante accesso venoso centrale femorale destro o sinistro veniva posizionato un introduttore all’interno del quale si posizionava la sonda per l’eco intracardiaco (Acunav, Siemens distribuita da Biosense Webster) che veniva collegato ad un ecocardiografo dedicato (Vivid Q, GE Healthcare). Quindi i pazienti venivano impiantati secondo la tecnica spiegata nel capitolo precedente. La scelta della posizione era guidata dall’ecocardiografia intracardiaca insieme alle proiezioni radiologiche oblique anteriore sinistra e destra. Tutti i pazienti dopo la procedura facevano un controllo giornaliero della scoagulazione attraverso la valutazione dell’INR (range terapeutico 2-3). Prima della dimissione tutti i pazienti hanno eseguito l’ottimizzazione dell’intervallo atrio ventricolare ed interventricolare mediante ecocardiogramma. La scelta del ritardo AV ottimale era con il Doppler pulsato a livello della valvola mitrale, ed era

giudicato ottimale il valore associato ad un tempo di diastole e ad un intervallo EA maggiore senza che vi fosse un'onda A troncata dal click di chiusura della valvola mitrale. La misura è stata eseguita seguendo un protocollo che scansionava valori crescenti di AV da 80 a 180 ms, con intervalli di 20 ms. Dopo aver impostato il ritardo AV abbiamo ottimizzato il ritardo VV. Il VV ottimale era considerato il valore associato con l'integrale velocità-tempo (VTI) maggiore al Doppler pulsato posizionato all'efflusso aortico in 8 diverse configurazioni: pre attivazione Vsn (rispettivamente di 20, 40 e 60 ms), pre attivazione ventricolare destra (20, 40 e 60 ms, rispettivamente), stimolazione biventricolare simultanea e sola stimolazione ventricolare sinistra. A parità di VTI si osservava il PEI più breve. A distanza di 6 mesi circa dall'impianto il paziente effettuava un controllo che prevedeva una visita cardiologia, il controllo del dispositivo impiantato, il test dei 6 minuti ed un ecocardiogramma al fine di valutare l'eventuale miglioramento clinico e strumentale.

RISULTATI

Tra l'anno 2011 e 2012, 26 pazienti sono stati impiantati con un catetere endoventricolare sinistro per la resincronizzazione cardiaca. Vi erano 20 maschi e 6 femmine. 15 presentavano una cardiomiopatia dilatativa a coronarie angiograficamente indenni e 11 una dilatazione secondaria a coronaropatia. 24 erano già stati impiantati da almeno un anno con un device per la re sincronizzazione cardiaca, in tutti con una funzione anche di cardioverter defibrillatore interno. 2 invece erano pazienti in cui l'approccio tradizionale era fallito a causa di difficoltà all'accesso del seno coronarico. Tutte le caratteristiche della popolazione sono comunque riassunte in Tabella 1. I pazienti presentavano diversi fattori di rischio cardiovascolare con compliance terapeutica farmacologica buona e terapia ottimale (Tabella 2). I pazienti già portatori di device erano stati giudicati non responder, ovvero pazienti che non avevano avuto ad un follow up a lungo termine (> di un anno) una riduzione del volume tele sistolico

ventricolare sinistro > del 15% rispetto al basale. Due su 24 pazienti avevano avuto un dislocamento del catetere ventricolare sinistro con aumento dei valori di soglia di stimolazione miocardica o bassa differenza di soglia tra miocardio e frenico. Nei 24 pazienti che erano già portatori di device biventricolare il catetere ventricolare sinistro era posizionato in: parete laterale porzione basale in 3 paziente; parete laterale porzione media in 8 pazienti; parete posteriore porzione media in 1 paziente; parete postero laterale media in 4 paziente; parete posterolaterale apicale in 7 pazienti; in parete anterolaterale porzione media in 1 paziente. Il catetere endoventricolare sinistro era invece posizionato in tutti i pazienti in parete laterale del ventricolo sinistro nella porzione media secondo una valutazione combinata con ecocardiografia intracardiaca e radiologica in proiezione obliqua anteriore sinistra e destra. Sei dei pazienti avevano fibrillazione atriale parossistica/persistente al momento dell'impianto. Nel caso di fibrillazione atriale persistente era già stata effettuata una ablazione di nodo atrioventricolare da almeno 6 mesi per massimizzare la percentuale di stimolazione bi ventricolare classica e confermare la mancata risposta. Le modifiche della classe funzionale NYHA e del test dei 6 minuti è riportata in tabella 3. I parametri ecocardiografici, espressione del rimodellamento ventricolare sinistro, prima dell'impianto di un device biventricolare, al momento dell'eventuale shift verso la modalità di stimolazione endoventricolare sinistra e dopo almeno sei mesi di stimolazione endoventricolare sinistra sono riportati in tabella 3. Si può pertanto osservare come la stimolazione endoventricolare sinistra porti ad un ulteriore miglioramento rispetto alla stimolazione biventricolare classica dei parametri clinici-funzionali e arresti il processo di avanzamento della disfunzione ventricolare sinistra. Qualsiasi complicanza legata alla procedura è stata considerata un evento avverso. Il rischio complessivo di eventi avversi è stato del 15%. I diversi eventi avversi sono riportati in tabella 4.

DISCUSSIONE

La stimolazione endoventricolare sinistra rappresenta un' alternativa allettante per la resincronizzazione cardiaca, ma ne va dimostrata la sicurezza e l'efficacia. Per quanto invece concerne il presupposto fisiopatologico della stimolazione endoventricolare sinistra abbiamo risultati soddisfacenti (13,14). Vi sarebbe infatti una stimolazione elettroindotta più sincrona tra ventricolo destro e sinistro (essendo entrambi i cateteri endocardici e non come attualmente uno endo e l'altro epicardico) annullando pertanto il ritardo di attivazione endo-epicardico con una più rapida e fisiologica attivazione del ventricolo sinistro (13). Sembrerebbe inoltre esserci una minore aritmogenicità conseguentemente ad una riduzione della dispersione del QT. Whinnet nel 2012 sottolineava anche come la stimolazione endoventricolare sinistra permettesse una più bassa soglia di cattura rispetto alla stimolazione epicardica (con un quindi un risparmio energetico e una maggiore longevità del dispositivo), un rischio basso di avere stimolazione diaframmatica, una maggior stabilità del catetere perché non condizionato dall'anatomia venosa e quindi anche una più vasta possibilità di scelta di dove posizionare il catetere ventricolare (12).

Volendo valutare inoltre la sicurezza di questa tecnica alternativa di resincronizzazione possiamo osservare che il rischio complessivo di complicanze è di poco superiore a quello per un normale impianto di device biventricolare. I dati del CARE-HF per esempio riportavano un rischio di complicanze correlate all'impianto di circa il 10-12%, dai nostri dati questa tecnica presenta invece un rischio di complicanze di circa il 15% (15). La percentuale di complicanze di questa tecnica alternativa è però probabilmente sovrastimata in quanto la popolazione presa in esame presentava uno scompenso molto avanzato e molteplici comorbidità che la rendevano più fragile rispetto alla popolazione comune della re sincronizzazione cardiaca. Inoltre per la maggior parte erano degli upgrade

in quanto la maggioranza dei pazienti erano già portatori di dispositivo ed è noto da diversi studi e dalla pratica clinica che l'impianto in questa tipologia di pazienti è maggiormente complesso e più soggetto a rischi (16,17). Seconda considerazione va fatta riguardo al tipo di complicanze. Non vi sono mai state complicanze mortali o complicanze correlate per certo al catetere ventricolare sinistro eccetto la dislocazione quanto piuttosto al grado di scoagulazione di questi pazienti (vedi ematomi e TIA). Sicuramente spaventa la presenza di una protesi in ventricolo sinistro ma ad oggi bisogna sottolineare come i dati a supporto di una trombogenicità del catetere ventricolare sinistro sono ancora scarsi (13,18). Infine è utile sottolineare come tutte le complicanze si sono risolte senza particolari provvedimenti. A supporto inoltre della sicurezza della procedura va considerato che era la prima volta che venivano effettuati impianti con questa tecnologia e quindi l'inesperienza dell'operatore, seppur opportunamente addestrato, non può non essere considerata.

Riguardo la procedura è da sottolineare innanzitutto che non utilizza mezzo di contrasto pertanto nei pochi pazienti con insufficienza renale cronica severa che vengono esclusi dall'impianto classico o nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto questa tecnica alternativa potrebbe essere considerata. Inoltre la procedura è principalmente eco guidata quindi risparmia sia l'operatore che il paziente dai raggi. Certo è una procedura più costosa rispetto a quella tradizionale. Buona parte di tali costi dipendono dal materiale ecocardiografico endovascolare, ma questo ci consente di eseguire una puntura tran settale in totale sicurezza dato che è in grado di indicare con precisione la fossa ovale (19) e di aiutarci nel posizionamento del catetere ventricolare sinistro in maniera molto più precisa rispetto alle proiezioni radiologiche (20,21). Il ruolo degli ultrasuoni per indicarci il sito di stimolazione appare pertanto estremamente interessante (20,21). Confrontando infatti la zona che tendenzialmente avremmo scelto come target con le classiche proiezioni

oblique destra e sinistra non sempre era confermata dall'ecocardiogramma. Attualmente non esistono lavori scientifici che abbiano confrontato la concordanza tra le proiezioni angiografiche con quelle derivate dall'analisi con gli ultrasuoni per identificare le diverse zone del miocardio idonee alla resincronizzazione cardiaca ma penso potrebbero esserci risultati molto controversi.

Infine analizzando i nostri risultati si può notare come la maggior parte dei pazienti era non responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca ovvero pazienti dove il processo degenerativo dello scompenso era attivo verso un peggioramento con implicazioni prognostiche importanti. Basti osservare i dati di Ypenburg e collaboratori per capire l'importanza della tipologia della risposta alla CRT per la sopravvivenza dei pazienti (22). La stimolazione endoventricolare sinistra nella nostra casistica non ha portato ad un netto miglioramento dei parametri ecocardiografici ma solo di quelli clinici però sembra aver parzialmente arrestato il processo degenerativo. Questo in ottica di pazienti ormai esclusi dalla lista trapianto e/o che sono stati non responder alla terapia classica di resincronizzazione cardiaca penso possa avere un peso non indifferente. Nei pazienti invece impiantati con un catetere endoventricolare sinistro da subito abbiamo avuto risultati incoraggianti, entrambi sono risultati superresponders alla resincronizzazione. Questo indica che la stimolazione endoventricolare sinistra possa avere un ruolo non solo come seconda scelta in chi non risponde alla classica resincronizzazione ma anche come prima scelta in chi ha caratteristiche anatomiche o di stimolazione diaframmatica tali da non permettere un'impianto sicuro per il paziente. Infine questa modalità di stimolazione potrebbe portare ad un miglioramento in quei pazienti dove la terapia di resincronizzazione cardiaca classica è stata parzialmente efficace ovvero quei pazienti dove il volume tele sistolico ventricolare sinistro non è aumentato ma è rimasto invariato o ha avuto una lieve riduzione. E' chiaro

comunque che serviranno studi clinici con popolazioni più numerose al fine di valutare il tipo di risposta in questa tipologia di pazienti.

PROBLEMI APERTI DELLA STIMOLAZIONE ENDOVENTRICOLARE SINISTRA

La procedura tran settale per il posizionamento del catetere all'interno del ventricolo sinistro e la stimolazione endoventricolare stessa appaiono come metodiche estremamente promettenti nell'ambito della re sincronizzazione cardiaca ma rimangono aperti ancora diversi problemi. Innanzitutto dovrà essere meglio valutato il rischio tromboembolico infatti gli attuali protocolli prevedono che un paziente debba assumere a tempo indeterminato la terapia anticoagulante orale (23). Ciò potrebbe rappresentare un limite nel numero di pazienti candidabili, infatti comporterebbe che anche i pazienti con remissione della malattia o marcato rimodellamento ventricolare inverso dovrebbero assumere l'anticoagulante senza però sapere il reale rischio trombo embolico di un catetere endoventricolare sinistro ed in assenza di una marcata disfunzione ventricolare sinistra. A ciò si aggiunge la non conoscenza dell'effetto a lungo termine di un elettrocatetere sulla valvola mitralica. Infine anche il problema dell'estrazione di un catetere endoventricolare sinistro appare rilevante (23). Le caratteristiche fisiche e strutturali del catetere utilizzato sembrano essere favorevoli l'estrazione ma attualmente non ci sono dati a riguardo. Altro importante problema è rappresentato dal capire quale sia il sito ottimale per ottenere una resincronizzazione cardiaca che da lavori recenti non sembra essere semplicemente e forse anche in maniera riduttiva la sola parete laterale ma sembra possa cambiare a seconda dell'eziologia, della configurazione di stimolazione (biventricolare vs solo ventricolare sinistra) e del disturbo di conduzione (21,24,25). Nella resincronizzazione classica l'anatomia venosa ci condiziona mentre con questo approccio siamo assolutamente liberi di posizionare il catetere dove preferiamo. In ultimo, ma non meno importante è la riproducibilità e fattibilità

dell'impianto. Ad oggi infatti tale tecnica d'impianto non appare semplice e necessità di almeno 2 meglio 3 operatori esperti in ecografia e cardiostimolazione. Questo rende la procedura ancora non accessibile alla maggior parte dei laboratori di cardiostimolazione, condizione invece necessaria per la riuscita del progetto.

CONCLUSIONI

La stimolazione endoventricolare sinistra mediante accesso tran settale si è dimostrata una valida alternativa alla stimolazione biventricolare convenzionale. Il rischio di eventi avversi legati alla procedure è del tutto paragonabile alla tecnica convenzionale. Per quanto riguarda invece l'efficacia è risultata poter generare un miglioramento clinico, funzionale ed ecocardiografico nei pazienti candidati alla resincronizzazione cardiaca e in quelli già giudicati non responder alla stessa. Per confermare tali risultati saranno comunque necessari ulteriori trial multicentrici con popolazioni di pazienti più numerose.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bax JJ, Gorcsan J 3rd, et al. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1933-43.
- 2) Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73
- 3) Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need ? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Oct;34(10):1201-8
- 4) Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Aug;2(4):402-10
- 5) Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al.; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3026-9.
- 6) Navia JL, Atik FA, Grimm RA, et al. Minimally invasive left ventricular epicardial lead placement: surgical techniques for heart failure resynchronization therapy. *Ann Thorac Surg*. 2005 May;79(5):1536-44.
- 7) Jaïs P, Douard H, Shah DC, et al. Endocardial biventricular pacing *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Nov;21(11 Pt 1):2128-31
- 8) Pasquié JL, Massin F, Macia JC, et al. Long-term follow-up of biventricular pacing using a totally endocardial approach in patients with end-stage cardiac failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S31-3
- 9) van Gelder BM, Scheffer MG, Meijer A, et al. Transseptal endocardial left ventricular pacing: an alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2007 Apr;4(4):454-60.

- 10) Morgan JM, Scott PA, Turner NG, et al. Targeted left ventricular endocardial pacing using a steerable introducing guide catheter and active fixation pacing lead. *Europace*. 2009 Apr;11(4):502-6.
- 11) Scott PA, Yue AM, Watts E, et al. Transseptal left ventricular endocardial pacing reduces dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Oct;34(10):1258-66.
- 12) Whinnett Z, Bordachar P. The risks and benefits of transseptal endocardial pacing. *Curr Opin Cardiol*. 2012 Jan;27(1):19-23.
- 13) Bordachar P, Ploux S, Lumens J. Endocardial pacing: the wave of the future? *Curr Cardiol Rep*. 2012 Oct;14(5):547-51.
- 14) Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, et al. Acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronization therapy: assessment by pressure-volume loops. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):460-7.
- 15) Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):628-34.
- 16) Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16):1553-61
- 17) Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009 May 1;103(9):1280-4.
- 18) Bracke FA, van Gelder BM, Dekker LR, et al. Left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronisation therapy: Moving from bench to bedside. *Neth Heart J*. 2012 Mar;20(3):118-24

- 19) Gutleben KJ, Nölker G, Lironis N, et al. Ultrasound in the electrophysiological cardiac catheterization laboratory *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012 Dec;23(4):260-8.
- 20) van Bommel RJ, Ypenburg C, Mollema SA, et al. Site of latest activation in patients eligible for cardiac resynchronization therapy: patterns of dyssynchrony among different QRS configurations and impact of heart failure etiology. *Am Heart J.* 2011 Jun;161(6):1060-6.
- 21) Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 24;59(17):1509-18.
- 22) Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 10;53(6):483-90.
- 23) Bordachar P, Derval N, Ploux S, et al. Left ventricular endocardial stimulation for severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Aug 31;56(10):747-53.
- 24) Exner DV, Auricchio A, Singh JP. Contemporary and future trends in cardiac resynchronization therapy to enhance response. *Heart Rhythm.* 2012 Aug; 9(8 Suppl): S27-35.
- 25) Bai R, Di Biase L, Mohanty P, et al. Positioning of left ventricular pacing lead guided by intracardiac echocardiography with vector velocity imaging during cardiac resynchronization therapy procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Sep;22(9):1034-41.

TABELLE**Tabella 1:** Popolazione

Numero pazienti	26	VOL TD Vsn post BIV(ml)	255±105
Età	63±14	VOL TS Vsn post BIV(ml)	184±97
Maschi/femmine	20/6	FE Vsn post BIV (%)	31±13
CMPD/CAD	15/11	Atrio sn post BIV(cm)	5±1
NYHA I-II/III-IV	3/23	QRS medio post BIV (ms)	160±32

Legenda: CMPD: cardiomiopatia dilatativa idiopatica; CAD: cardiopatia dilatativa post infartuale; Vsn: ventricolo sinistro; VOL TD: volume telediastolico; VOL TS: volume telesistolico; FE: frazione d'iezione; BIV: stimolazione biventricolare classica.

Tabella 2: Fattori di rischio cardiovascolare/Comorbidità e terapia farmacologica

Iperensione arteriosa (n.pz/%)	17(65)	Ac. Acetilsalicilico (n.pz/%)	6(23)
Ipercolesterolemia (n.pz/%)	15(58)	Warfarin (n.pz/%)	24(92)
Diabete (n.pz/%)	8(31)	Beta-bloccante (n.pz/%)	23(88)
Fumo (n.pz/%)	13(50)	ACE inibitore (n.pz/%)	21(80)
Famigliarità (n.pz/%)	5(19)	Diuretico (n.pz/%)	25(96)
IRC (n.pz/%)	8(31)	Canrenoato di K (n.pz/%)	11(42)
Polivasculopatia (n.pz/%)	22(85)	Statine (n.pz/%)	16(62)

Tabella 3: Rimodellamento ventricolare inverso e modifiche cliniche

	BASALE	POST BIV	P	POST LVENDO	P*
NYHA	3±1	3±1	<0,05	2±1	<0,001
6MWT (m)	366±104	381±83	0,36	431±113	<0,05
VOL TD VSN (ml)	228±85	255±105	0,06	244±116	0,4
VOL TS VSN (ml)	158±68	184±97	0,10	175±95	<0,05
FE VSN (%)	32±10	31±13	1	33±10	0,2

Legenda: 6MWT: test dei sei minuti; VSN: ventricolo sinistro; VOL TD: volume telediastolico; VOL TS: volume telesistolico; FE: frazione d'eiezione; BIV: stimolazione biventricolare classica; LVENDO: stimolazione endoventricolare sinistra; * rispetto al post biv.

Tabella 4: Eventi avversi legati alla procedura

EMATOMA DELLA TASCA (n. pz/%)	1 (4)
TIA/ICTUS (n. pz/%)	1 (4)
VERSAMENTO PERICARDICO (n. pz/%)	0 (0)
PNEUMOTORACE (n. pz/%)	0 (0)
DISLOCAZIONE CATETERE (n. pz/%)	2 (8)
INFEZIONE (n. pz/%)	0 (0)
MORTE (n.pz/%)	0 (0)
COMPLICANZE COMPLESSIVE (n. pz/%)	4 (15%)

FIGURE

Figura 1: sistema di introduzione per la stimolazione endoventricolare sinistra

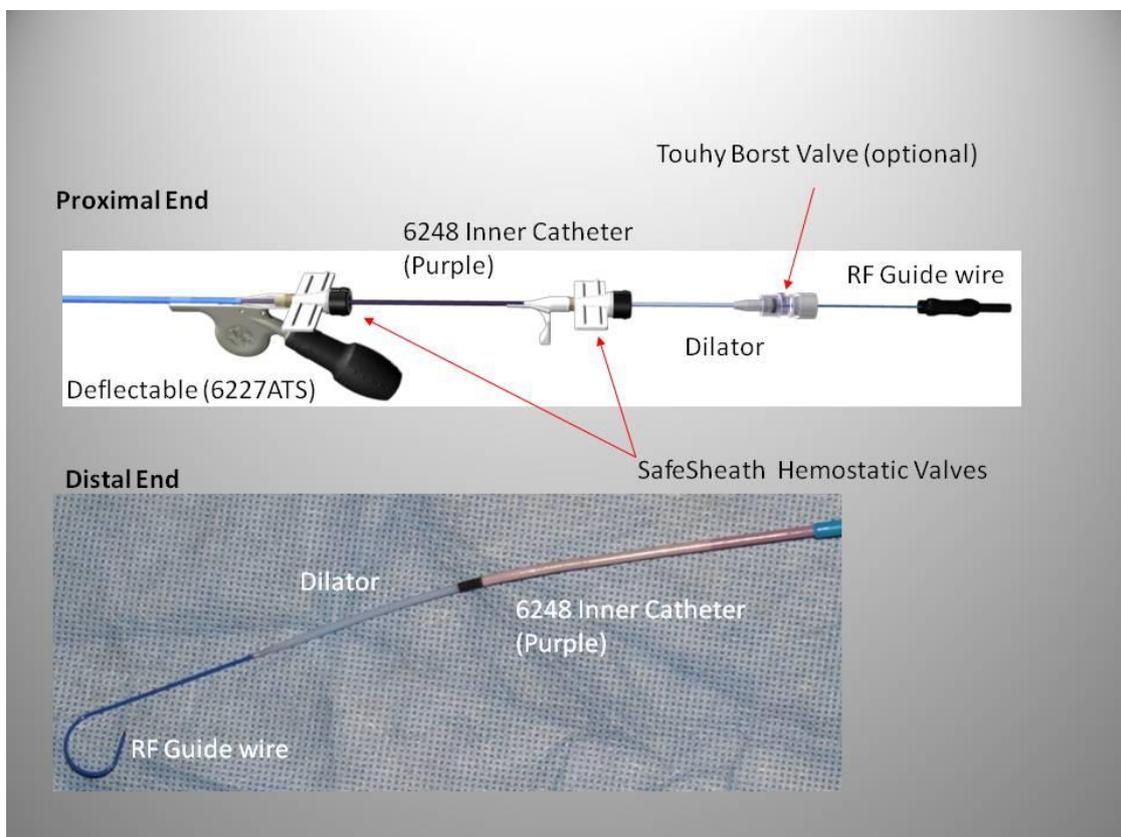


Figura 2: resincronizzazione cardiaca con catetere endoventricolare sinistro

