

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE**

Ciclo XXXI

Settore Concorsuale: ___06/D1___

Settore Scientifico Disciplinare: ___MED 11___

**CONFRONTO TRA ELETTROCATETERI BIPOLARI E
ELETTROCATETERI QUADRIPOLARI
NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA:
EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA NELLA
STIMOLAZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO**

Presentata da: **Dott. Alessandro Corzani**

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Chiar.mo Prof. Gaetano Gargiulo

Chiar.mo Prof. Claudio Rapezzi

Esame finale anno 2019

INDICE

A – SEZIONE GENERALE

TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA (CRT)

- 1. INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO**
- 2. I BENEFICI DELLA CRT NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO**
 - 2.1 - Anatomia del seno coronarico, fisiopatologia e razionale della CRT nello scompenso cardiaco**
 - 2.2 - Effetti a breve e a medio-lungo termine della CRT: studi e trial associati**
 - 2.3 - Indicazioni alla CRT**
- 3. L'ATTUALE VERO PROBLEMA DELLA CRT: I PAZIENTI NON RESPONDER**
 - 3.1 -Raggiungimento di una stimolazione biventricolare vicina al 100%**
 - 3.2 - Selezione della migliore posizione dell'elettrocattetero in ventricolo sinistro**
 - 3.3 - Ottimizzazione degli intervalli AV e VV**

B – SEZIONE SPERIMENTALE

- 1. IL BACKGROUND CULTURALE**
- 2. STUDIO SPERIMENTALE:**
 - CONFRONTO TRA ELETTROCATETERI BIPOLARI E ELETTROCATETERI QUADRIPOLE NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA NELLA STIMOLAZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO**
 - 2.1 - INTRODUZIONE E SCOPO**
 - 2.2 - MATERIALI E METODI**
 - 2.3 - RISULTATI**
 - 2.4 - DISCUSSIONE**
 - 2.5 – LIMITAZIONI**
 - 2.6 – ADDENDUM SU MULTIPOINT PACING (MPP)**
 - 2.7 - CONCLUSIONI**

TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

RIASSUNTO SULL'ARGOMENTO

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) costituisce una valida opzione terapeutica nel trattamento dello scompenso cardiaco in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra e disturbi della conduzione intraventricolare. Nonostante i miglioramenti tecnologici, ad oggi solo il 60-65% dei pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare risponde al trattamento mostrando un rimodellamento ventricolare inverso, che appare essere il predittore più forte di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità. Le cause della mancata risposta sono riconducibili alla scelta del candidato, alla programmazione del dispositivo non sempre ottimale e alle problematiche relative all'elettrocattetero sinistro. Quest'ultimo punto appare di grande importanza, se si considera che il corretto sito di stimolazione ventricolare sinistra, le dislocazioni del elettrocattetero sinistro, l'alta soglia di stimolazione miocardica e la stimolazione del nervo frenico sono quattro problemi ricorrenti che possono limitare la percentuale della stimolazione biventricolare e l'efficacia della CRT.

1 - INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Nonostante i progressi farmacologici e tecnologici in ambito medico negli ultimi decenni, lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta inequivocabilmente una delle principali cause di morbilità nei paesi sviluppati: le stime epidemiologiche indicano che l'incidenza annua dello SC sia di 500.000 nuovi casi/l'anno, con una prevalenza del 2% nella popolazione generale ¹. Negli ultimi venti anni si sono evidenziati importanti progressi farmacologici e tecnologici nel trattamento dello SC; in particolare la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) ha certamente migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con SC, riducendo sensibilmente anche il tasso di ospedalizzazione ². Nonostante questo, la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco resta tuttora generalmente infausta: la

mortalità a un anno raggiunge il 20% in pazienti di età inferiore a 75 anni e supera il 30% nei pazienti con più di 75 anni, a 3 anni raggiunge in media il 30% e a 5 anni la mortalità supera il 40%¹.

2 – I BENEFICI DELLA CRT NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

Il quadro dello SC presenta una grande eterogeneità di fattori eziologici e di condizioni fisiopatologiche: ad ogni modo, generalmente, il cuore di un paziente con SC mostra un importante rimodellamento cardiaco sia morfologico sia funzionale, con conseguente alterazione della propagazione dell'impulso elettrico a cui si associa una dissincronia di contrazione atrioventricolare, interventricolare e intraventricolare che determina riduzione dell'efficienza di contrazione cardiaca, riduzione della gittata sistolica e, come conseguenza della ridotta sincronia di contrazione dei muscoli papillari, può condurre anche al peggioramento del rigurgito mitralico (insufficienza valvolare mitralica sisto-diastolica). L'insieme di questi fattori favorisce un rimodellamento inverso con aumento dei volumi del ventricolo sinistro e riduzione della sua capacità contrattile.

In pazienti selezionati, la CRT rappresenta un valido trattamento per la cura dello SC in associazione alla terapia farmacologica. La CRT ha lo scopo di ridurre la dissincronia interventricolare e intraventricolare attraverso la stimolazione sincrona dei ventricoli. Questa opzione terapeutica si avvale della stimolazione biventricolare (stimolazione sostanzialmente contemporanea dei due ventricoli) o della sola stimolazione ventricolare sinistra (LV-only) che si è dimostrata non essere inferiore alla stimolazione biventricolare³.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, solo il 10% dei pazienti con SC ha indicazione alla CRT, ma considerando l'alta prevalenza dello SC nella popolazione generale, l'indicazione alla terapia di resincronizzazione coinvolge un ampio numero di pazienti: infatti, le si stima che circa 400 pazienti/per milione di abitanti/per anno presentino un'indicazione alla CRT (pari a 400.000 pazienti all'anno nei paesi europei)⁴.

2.1 - Anatomia del seno coronarico, fisiopatologia e razionale della CRT nello scompenso cardiaco

La CRT si basa sull'impianto di un dispositivo in grado di stimolare entrambi i ventricoli in modo sequenziale o simultaneo tramite un elettrocattetero posizionato nel ventricolo destro ed

uno situato generalmente in corrispondenza della parete laterale/postero-laterale del ventricolo sinistro (o in casi selezionati, nella sede target determinata dall'assenza di fibrosi con il massimo ritardo elettro-meccanico). L'elettrocattetero per il ventricolo sinistro viene inserito attraverso una vena del circolo venoso coronarico (che drena il sistema venoso del ventricolo sinistro), determinando una stimolazione per via epicardica, mentre quello per il ventricolo destro stimola il ventricolo in modo tradizionale per via endocardica.

Le figure 1 A e 1 B rappresentano schematicamente l'anatomia del seno coronarico, mentre le figure 2 A e 2 B riportano l'angiogramma in proiezione obliqua destra e sinistra. L'ostio del seno coronarico, spesso protetto dalla valvola semilunare di Tebesio, si trova nella parte infero-posteriore dell'atrio di destra. Il ramo venoso tributario più importante del seno coronarico è la vena cardiaca magna, che drena le vene provenienti dal setto interventricolare e dalla parte anteriore dei ventricoli. La vena target per la stimolazione ventricolare sinistra spesso (ma oggi sappiamo non sempre) è rappresentata dai rami postero-laterale e laterale, che drenano la parete posteriore e laterale del ventricolo sinistro. Proprio per questo, il catetere sinistro è di norma impiantato nella vena postero-laterale o laterale, dove usualmente si evidenziano i migliori parametri di stimolazione e i migliori risultati emodinamici a lungo termine. La figura 3 mostra il posizionamento dell'elettrocattetero sinistro nella proiezione OAD a 35° nelle due figure di sinistra e nella proiezione OAS a 45° nelle due figure di destra. Nella proiezione OAD la posizione preferibile, quando anatomicamente possibile, è nella porzione media del vaso^{5,6}; nella proiezione OAS la massima percentuale di risposta si ottiene usualmente quando la punta del catetere è posizionata in sede laterale o posterolaterale (sito 2 nelle due figure di destra), indicativamente a "ore 3" se si equipara la figura al quadrante di un orologio^{6,7}.

La coordinazione dello stimolo tra ventricolo destro e sinistro riduce la dissincronia intra- ed inter-ventricolare. È inoltre necessario un elettrocattetero atriale per ottenere una adeguata sincronizzazione atrio-ventricolare, mediante l'impostazione di una stimolazione biventricolare atrio-guidata con un ritardo AV usualmente programmato tra 100 e 120 msec^{4, 8,9}: tale ritardo è generalmente il compromesso idoneo da una parte a permettere un adeguato riempimento diastolico dei ventricoli, dall'altra a garantire una elevata percentuale di stimolazione.

L'obiettivo della CRT è cercare di interrompere il circolo vizioso consequenziale "dissincronia - deterioramento contrattile - dilatazione del ventricolo sinistro - ulteriore dissincronia" mediante il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare che permette di ottenere una resincronizzazione cardiaca

capace di ridurre i volumi telediastolico (Left Ventricular End Diastolic Volume: LVEDV) e telesistolico (Left Ventricular End Systolic Volume: LVESV) del ventricolo sinistro, incrementando la capacità contrattile miocardica, favorendo un corretto riempimento diastolico del ventricolo sinistro e riducendo l'insufficienza mitralica funzionale.

La CRT è quindi un trattamento aggiuntivo e complementare alla terapia farmacologica, e si è dimostrato sicuro ed efficace nel ridurre il tasso di mortalità e di ospedalizzazione nei pazienti con SC moderato o avanzato (classe NYHA III o IV), con frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF: left ventricular ejection fraction) minore del 35% e con un ritardo di conduzione intraventricolare (iVCD) maggiore di 120 msec^{2, 10-12}.

Come vedremo nel paragrafo che segue, diversi studi e ampi trial effettuati negli ultimi 20 anni confermano che la CRT riduce la mortalità e l'ospedalizzazione, migliora la funzione contrattile miocardica, favorisce il rimodellamento cardiaco inverso (reverse cardiac remodeling) con riduzione dei volumi ventricolari, aumentando la capacità funzionale e migliorando la qualità della vita nei pazienti con SC cronico, LVEF \leq 35%, blocco di branca sinistra (BBS) completo, classe NYHA II, III, IV ambulatoriale in terapia medica ottimale.

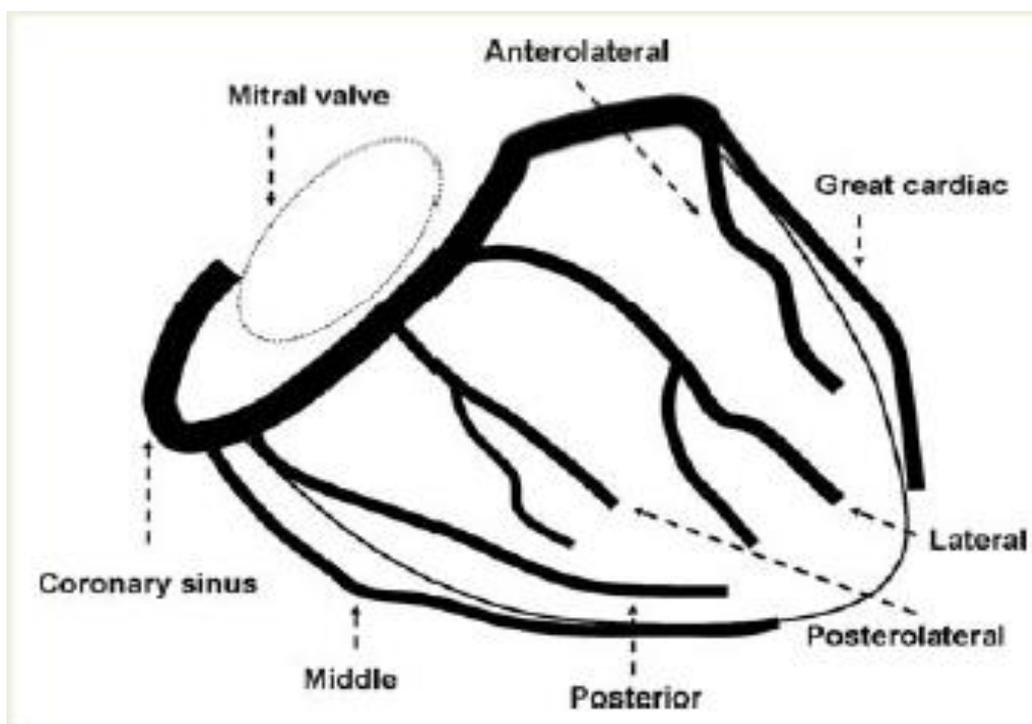


Figura 1 A– Schematizzazione del seno coronarico e dei suoi tributari venosi

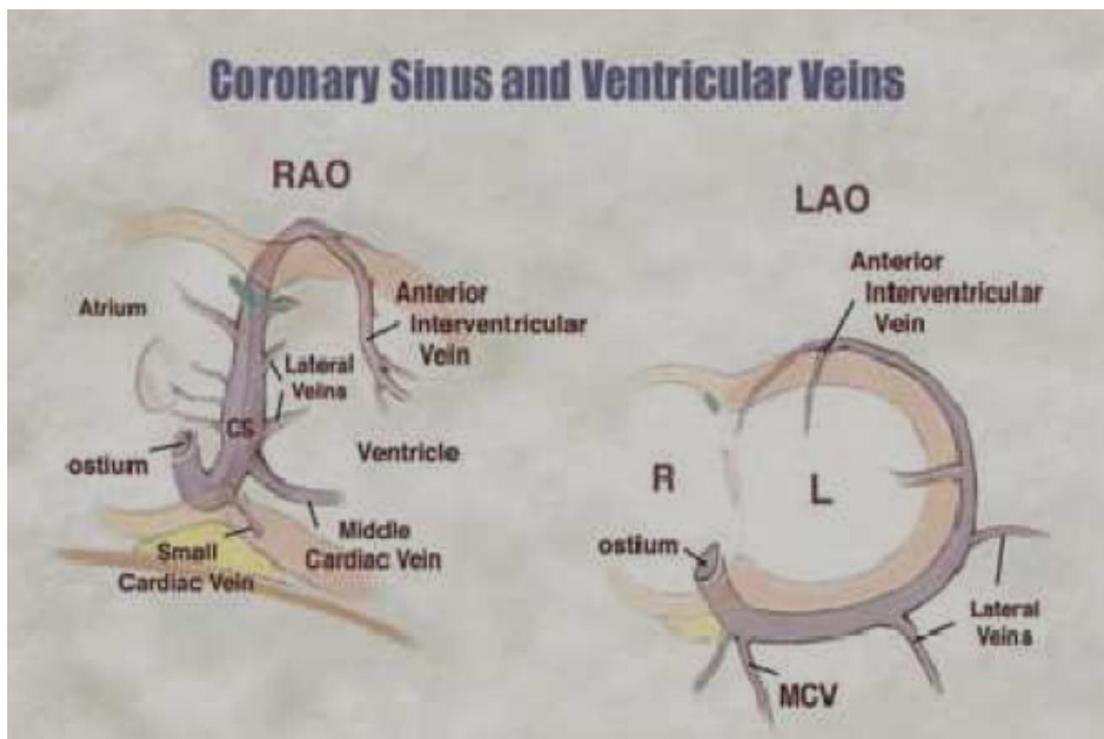


Figura 1 B– Schematizzazione del seno coronarico e dei suoi rami venosi in proiezione obliqua destra (OAD o RAO) e obliqua sinistra (OAS o LAO)



Figura 2 A e 2B - Venogramma in proiezione Obliqua Anteriore Destra (OAD, figura A, a sinistra) che definisce basale e apicale (ovvero la profondità), e in proiezione Obliqua Anteriore Sinistra (OAS, figura B, a destra) che definisce anteriore, laterale e inferiore/posteriore

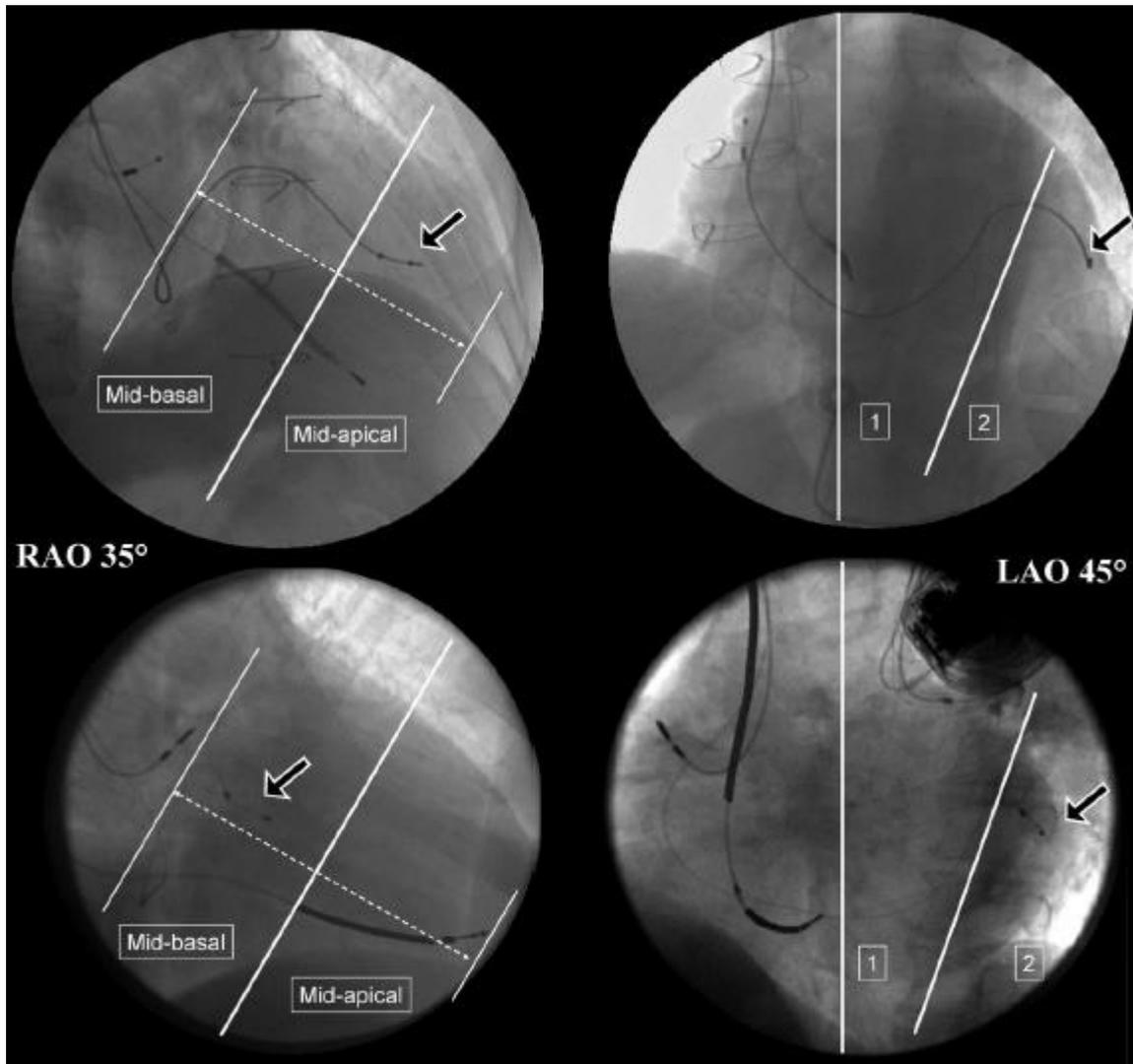


Figura 3: Posizionamento dell'elettrocattetero sinistro nella proiezione OAD (RAO) a 35° nelle due figure di sinistra e nella proiezione OAS (LAO) a 45° nelle due figure di destra. Nella proiezione OAD, che definisce la profondità, il posizionamento può essere medio-apicale (a sinistra in alto) o medio-basale (a sinistra in basso). Nella proiezione OAS la massima percentuale di risposta si ottiene usualmente quando la punta del catetere è posizionata in sede laterale o posterolaterale (sito 2 nelle due figure di destra), indicativamente a "ore 3" se si equipara la figura al quadrante di un orologio ⁶

2.2 - Effetti a breve e a medio-lungo termine della CRT: studi e trial associati

Negli studi a breve termine è stata confrontata la modalità di stimolazione biventricolare rispetto alla modalità di stimolazione ventricolare destra isolata. Rispetto alla stimolazione ventricolare destra, quella biventricolare ha mostrato un migliore profilo emodinamico con aumento dell'indice cardiaco^{8, 9, 13}, un aumento della LVEF¹⁴, una riduzione del rigurgito

mitralico^{8,9,13}, una diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche¹⁵ e una riduzione della pressione capillare polmonare^{8,9,13}. Lo studio PATH CHF¹⁶ ha confrontato dal punto di vista emodinamico le tre diverse stimolazioni (ventricolare destra, biventricolare sincrona, ventricolare sinistra) in 27 pazienti con SC, disfunzione ventricolare sinistra e disturbi della conduzione ventricolare sinistra. Dall'analisi effettuata la stimolazione ventricolare sinistra risulta la migliore modalità di pacing in acuto. Dunque, nel breve termine i benefici emodinamici sembrano principalmente correlati alla stimolazione sinistra che riproduce un meccanismo di attivazione ventricolare più "fisiologico" rispetto alla stimolazione destra che invece aumenta la dissincronia interventricolare con deterioramento del profilo emodinamico cardiovascolare.

Nel medio-lungo termine uno studio pionieristico di Leclercq¹³ ha valutato un piccolo gruppo di 53 pazienti con SC e stimolazione biventricolare, osservando dopo 15 mesi di trattamento una riduzione della classe NYHA, già evidente dopo solo un mese di trattamento. Lo studio InSync¹⁷ e diversi altri studi successivi^{18,19} hanno mostrato che in pazienti con SC, QRS allargato > 120 msec e severa disfunzione ventricolare sinistra la stimolazione biventricolare determinava a distanza di mesi una riduzione della classe NYHA, un miglioramento della LVEF, della qualità della vita e della performance al test dei sei minuti. Tali miglioramenti si mantenevano nel corso degli anni con il mantenimento del pacing biventricolare.

Lo studio MUSTIC²⁰ ha confrontato gli effetti della CRT rispetto alla sola terapia medica in un gruppo di pazienti con indicazioni alla CRT. Venivano valutate le risposte dei pazienti durante due periodi: un periodo di 3 mesi con CRT spenta e un periodo di 3 mesi con CRT attiva. La stimolazione biventricolare mostrava miglioramento nel test dei sei minuti, nel consumo di ossigeno, nella qualità della vita e registrava minori ospedalizzazioni. Pochi anni dopo lo studio MIRACLE ICD II²¹ ha analizzato quasi 200 pazienti portatori di defibrillatore biventricolare in NYHA II, con FE<35% e QRS>130 msec, randomizzandoli a CRT "off" o CRT "on". A 6 mesi nei pazienti con CRT "on" è stato rilevato un significativo miglioramento del rimodellamento cardiaco all'ecocardiogramma, con riduzione dei volumi ventricolari, aumento della LVEF, riduzione della classe NYHA e miglioramento al test ergometrico con consumo di ossigeno.

Gli effetti della CRT sulla mortalità e la possibilità di associare un defibrillatore alla stimolazione biventricolare sono stati valutati su 1500 pazienti nello studio COMPANION, che ha dimostrato che la CRT in confronto alla terapia medica ottimale (OMT: optimal medical therapy) determina una riduzione sia dei decessi sia dei ricoveri per SC in pazienti in classe

NYHA III-IV con FE<35% e QRS>120 msec, evidenziando per la prima volta l'efficacia di questa modalità di stimolazione anche su endpoint importanti quali la mortalità e l'ospedalizzazione per SC (rispetto alla OMT si aveva una riduzione del 34% per CRT-P e del 40% per CRT-D nell'endpoint combinato di ospedalizzazione per SC e mortalità per SC). Lo studio ha anche dimostrato che l'impianto di un ICD (CRT-D) in aggiunta al tradizionale pacing biventricolare (CRT-P) determina una significativa riduzione della mortalità.

Ulteriori conferme sull'efficacia e sulla sicurezza della CRT derivano dallo studio CARE HF, che analizzando una popolazione di circa 800 pazienti ha confrontato la CRT-P rispetto alla OMT in un follow up di quasi 30 mesi. Oltre al miglioramento clinico, alla riduzione dei volumi ventricolari e all'aumento della LVEF, lo studio dimostra una significativa diminuzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con device biventricolare.

Nel 2008 lo studio REVERSE²² ha analizzato una popolazione a minor rischio, arruolando 600 pazienti (CRT-P o CRT-D) con SC lieve (NYHA I e II), QRS >120 msec e LVEF<40%. I pazienti erano randomizzati per 12 mesi a stimolazione biventricolare accesa o spenta. È stato osservato che la stimolazione biventricolare determinava migliore rimodellamento morfologico all'ecocardiogramma, con riduzione significativa dell'ospedalizzazione per SC (diminuzione relativa del 53% rispetto a CRT spenta). Nel 2009 lo studio MADIT-CRT¹² e nel 2010 lo studio RAFT²³ hanno definitivamente consacrato l'utilità e l'efficacia della CRT, allargando ulteriormente l'indicazione anche ai pazienti in classe I.

Lo studio RAFT ha valutato per oltre 3 anni 1800 pazienti con SC di grado lieve-moderato (NYHA II o III), LVEF < 30%, QRS>120 msec, randomizzandoli a CRT-D o a solo ICD. I risultati hanno mostrato che rispetto al solo ICD la CRT-D migliora significativamente la mortalità per tutte le cause (HR 0,75) e le ospedalizzazioni per SC (HR 0,68) al costo però di un maggior numero di eventi avversi post-impianto (maggior numero di dislocazioni di catetere che hanno richiesto re-intervento, maggior numero di infezioni associate alla tasca o ematomi che hanno richiesto revisione).

Il MADIT-CRT ha studiato 1800 pazienti con cardiopatia postinfartuale o cardiomiopatia primitiva, con LVEF<30%, QRS >130 msec e SC in classe NYHA I (solo ischemici) o II, confrontando la CRT-D vs il solo ICD con follow up di 2,4 anni. Il trial ha confermato la superiorità dell'ICD biventricolare, che ha determinato rispetto al solo ICD una riduzione del 41% degli eventi di SC, soprattutto nei pazienti con QRS>150 msec, indipendentemente dall'eziologia dello SC.

Questi grandi trial sulla CRT dimostrano che la resincronizzazione cardiaca determina sensibili miglioramenti sia clinici sia ecocardiografici (dimensioni cardiache, LVEF), riducendo significativamente le ospedalizzazioni e la mortalità per SC. Oltre a tali evidenze, la CRT sembra avere un ruolo anche sulla profilassi antiaritmica: è stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di storm aritmici nei pazienti con CRT-D rispetto ai pazienti con solo ICD; la riduzione degli eventi aritmici è la conseguenza del miglioramento emodinamico e morfologico del cuore determinato dalla stimolazione biventricolare²⁴.

Per quanto riguarda le modalità di stimolazione, la stimolazione biventricolare sincrona è quella normalmente utilizzata perché determina una attivazione ventricolare più "fisiologica" rispetto alla stimolazione destra, che invece aumenta il dissincronismo interventricolare. Nello studio B-LEFT HF³ è stato dimostrato che la stimolazione ventricolare sinistra (LV-only) dopo un follow up di 6 mesi non era inferiore rispetto alla stimolazione biventricolare sia dal punto di vista clinico (miglioramento classe NYHA) sia dal punto di vista ecocardiografico (rimodellamento cardiaco e riduzione del LVESV di almeno il 10%).

2.3 - Indicazioni alla CRT

Nel corso degli anni le linee guida americane ed europee hanno formulato le indicazioni per una corretta selezione dei pazienti da sottoporre a CRT. Le modalità di selezione, le classi di raccomandazione e i livelli di evidenza sono una diretta conseguenza dei numerosi studi e dei grandi trial precedentemente analizzati che sono stati condotti negli ultimi 20 anni.

I criteri normalmente utilizzati per selezionare i pazienti idonei alla CRT secondo le più recenti linee guida ESC⁴ sono la compresenza di ritmo sinusale, QRS ≥ 120 millisecondi con aspetto a BBS, LVESV $\leq 35\%$, classe funzionale NYHA II o III o IV-ambulatoriale nonostante terapia medica ottimale (indicazione IA se QRS > 150 msec, indicazione I B se QRS 120-150 msec). Meno certezze di beneficio si hanno riguardo l'indicazione a CRT per i pazienti in ritmo sinusale, QRS ≥ 120 millisecondi, LVEF $\leq 35\%$, classe funzionale NYHA II o III o IV-ambulatoriale nonostante terapia medica ottimale ma senza BBS (IIa B se QRS > 150 msec, IIb B se QRS 120-150 msec).

Infatti, le analisi basate sulla morfologia del QRS nei sottogruppi dei trial MADIT-CRT, RAFT e REVERSE e meta-analisi²⁵ sul COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT e RAFT hanno evidenziato che i pazienti con BBS completo rispetto ai pazienti con iVCD o blocco di branca destra mostravano un maggiore beneficio dalla CRT con minori ospedalizzazioni e minore mortalità.

Table 10 Inclusion criteria, design, endpoints, and main findings of the randomized clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and sinus rhythm

Trial (ref)	No.	Design	NYHA	LVEF	QRS	Primary endpoints	Secondary endpoints	Main Findings
MUSTIC-SR ⁵²	58	Single-blinded, crossover, randomized CRT vs. OMT, 6 months	III	<35%	≥150	6MWD	NYHA class, QoL, peak VO ₂ , LV volumes, MR hospitalizations, mortality	CRT-P improved 6MWD, NYHA class, QoL, peak VO ₂ , reduced LV volumes and MR and reduced hospitalizations
PATH-CHF ⁵¹	41	Single-blinded, crossover, randomized RV vs. LV vs. BiV, 12 months	III-IV	NA	≥150	Peak VO ₂ , 6MWD	NYHA class, QoL hospitalizations	CRT-P improved NYHA class, QoL and 6MWD and reduced hospitalizations
MIRACLE ⁴⁹	453	Double-blinded, randomized CRT vs. OMT, 6 months	III-IV	≤35%	≥130	NYHA class, 6MWD, QoL	Peak VO ₂ LVEDD, LVEF, MR clinical composite response	CRT-P improved NYHA class, QoL and 6MWD and reduced LVEDD, MR and increased LVEF
MIRACLE-ICD ⁵⁴	369	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	III-IV	≤35%	≥130	NYHA class, 6MWD, QoL	Peak VO ₂ LVEDD, LVEF, MR clinical composite response	CRT-D improved NYHA class, QoL, peak VO ₂
CONTAK-CD ⁵³	490	Double-blinded randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	II-III-IV	≤35%	≥120	NYHA class, 6MWD, QoL	LV volume, LVEF composite of mortality, VT/VF, hospitalizations	CRT-D improved 6MWD, NYHA class, QoL, reduced LV volume and increased LVEF
MIRACLE-ICD II ⁶⁰	186	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	II	≤35%	≥130	Peak VO ₂	VE/VCO ₂ , NYHA, QoL, 6MWD, LV volumes and EF, composite clinical endpoint	CRT-D improved NYHA, VE/CO ₂ and reduced LV volumes and improved LVEF
COMPANION ⁵⁵	1520	Double-blinded randomized OMT vs. CRT-P / or vs. CRT-D, 15 months	III-IV	≤35%	≥120	All-cause mortality or hospitalization	All-cause mortality, cardiac mortality	CRT-P and CRT-D reduced all-cause mortality or hospitalization
CARE-HF ⁵⁶	813	Double-blinded randomized OMT vs. CRT-P 29.4 months	III-IV	≤35%	≥120	All-cause mortality or hospitalization	All-cause mortality, NYHA class, QoL	CRT-P reduced all-cause mortality and hospitalization and improved NYHA class and QoL
REVERSE ⁶¹	610	Double-blinded, randomized CRT-ON vs. CRT-OFF, 12 months	I-II	≤40%	≥120	% worsened by clinical composite endpoint	LVESV index, heart failure hospitalizations and all-cause mortality	CRT-P/CRT-D did not change the primary endpoint and did not reduce all-cause mortality but reduced LVESV index and heart failure hospitalizations.
MADIT-CRT ⁵⁰	1820	Single-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 12 months	I-II	≤30%	≥130	All-cause mortality or heart failure hospitalizations	All-cause mortality and LVESV	CRT-D reduced the endpoint heart failure hospitalizations or all-cause mortality and LVESV. CRT-D did not reduce all-cause mortality
RAFT ⁵²	1798	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD 40 months	II-III	≤30%	≥120	All-cause mortality or heart failure hospitalizations	All-cause mortality and cardiovascular death	CRT-D reduced the endpoint all-cause mortality or heart failure hospitalizations. In NYHA III, CRT-D only reduced significantly all-cause mortality

CARE-HF = Cardiac Resynchronization-Heart Failure; CONTAK-CD = CONTAK-Cardiac Defibrillator; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; LV = left ventricular; LVEDD = left ventricular end-diastolic dimension; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESV = left ventricular end-systolic volume; MADIT-CRT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MIRACLE = Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation; MIRACLE-ICD = Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial; MR = mitral regurgitation; MUSTIC = Multisite Stimulation in Cardiomyopathies; No. = number of patients; NYHA = New York Heart Association; PATH-CHF = Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial; QoL = quality-of-life score; RAFT = Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; VE/VCO₂ = minute ventilation/minute volume carbon dioxide production; VF = ventricular fibrillation; VO₂ = volume of oxygen; VT = ventricular tachycardia; 6MWD = 6-min walk distance.

TABELLA 1- Criteri di inclusione, design, endpoint e principali rilievi dei maggiori trial clinici relativi alla CRT in pazienti con SC⁴

Tanto maggiore è il ritardo di conduzione con morfologia a BBS (soprattutto se QRS > 150 msec), tanto maggiore sarà il beneficio clinico ed ecocardiografico atteso dalla resincronizzazione cardiaca (MADIT-CRT). Un trial randomizzato dedicato²⁶ ha dimostrato che la CRT in presenza di un QRS inferiore a 130 msec non solo non comporta benefici, ma potrebbe addirittura aumentare la mortalità totale.

Altri due importanti studi già citati, il REVERSE e il MADIT CRT, hanno allargato le indicazioni alla stimolazione biventricolare anche ai pazienti con SC poco sintomatici in classe funzionale NYHA I e II affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica o cardiopatia ischemica. La fibrillazione atriale (FA) in sé non rappresenta una controindicazione alla terapia di resincronizzazione, ma è fondamentale che vi sia una ridotta conduzione del nodo atrioventricolare (spontanea, indotta da farmaci o ottenuta dall'ablazione del nodo atrioventricolare) perché in caso di FA con frequenza di conduzione ventricolare medio-alta la stimolazione biventricolare si riduce inaccettabilmente, rendendo di fatto inefficace la CRT. Pertanto va sempre considerata l'ablazione del nodo atrioventricolare nei pazienti con una stimolazione biventricolare inferiore al 99% da FA ad alta frequenza⁴. Lo scopo della resincronizzazione cardiaca è quello di ottenere una percentuale di stimolazione biventricolare il più possibile vicino al 100% (e comunque superiore al 90-95%).

3 – L'ATTUALE VERO PROBLEMA DELLA CRT: I PAZIENTI NON RESPONDER

Come abbiamo già sottolineato, è fondamentale seguire le indicazioni nell'impianto del sistema bi-ventricolare, perché la corretta selezione dei pazienti è la cosa più importante da considerare per la CRT, che è fortemente raccomandata nei pazienti con SC cronico, blocco di branca sinistra e durata del QRS maggiore di 150 msec (IA) o tra 120 e 150 msec (IB), con LVEF<35% in classe funzionale NYHA II, III o IV ambulatoriale nonostante OMT. I pazienti con classe funzionale NYHA I possono avere benefici da CRT, i pazienti con QRS>120 msec ma senza BBS raramente beneficiano di una terapia di resincronizzazione, mentre i pazienti con QRS stretto (< 120 msec) non hanno indicazione alla CRT, come dimostrato dallo studio "Echo CRT"²⁶ dove, anche con evidenza di dissincronia ecocardiografica, in presenza di un QRS inferiore a 130 msec si è verificato un aumento della mortalità totale senza alcun beneficio per il rimodellamento cardiaco. Nella selezione dei pazienti, più che il ritardo di sincronia ecocardiografica risulta dunque fondamentale il pattern elettrocardiografico a blocco di branca

sinistra completo, come già era stato anticipato dallo studio PROSPECT²⁷ che dimostrava l'assenza di un parametro univoco di dissincronia meccanica che potesse predire la risposta alla CRT.

Non esiste una classificazione univoca e netta per definire i pazienti responder alla CRT. Generalmente un paziente è definito "responder" quando la riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro (LVESV) è $\geq 15\%$ e/o la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) aumenta $> 10\%$ dopo un follow up di 6-12 mesi.

La classificazione ad oggi generalmente più utilizzata per definire la risposta alla CRT è quella presentata da Ypenburg²⁸, che è anche quella che meglio correla con l'impatto clinico e prognostico: i negative-responder (che mostrano aumento del LVESV e diminuzione della LVEF nonostante la CRT), i non-responder (che presentano riduzione del LVESV dallo 0% al 14% ed aumento della LVEF inferiore del 10%), i responder (che mostrano riduzione del LVESV dal 15% al 29%, con aumento LVEF $> 10\%$) e i super-responder (con riduzione LVESV $\geq 30\%$ e/o risoluzione pressoché completa della malattia). La differenziazione in queste quattro categorie è importante a fini prognostici, con significative differenze in termini di mortalità e ospedalizzazioni per SC²⁸.

I predittori di super risposta alla CRT sono l'eziologia non ischemica, il sesso femminile, il QRS basale maggiore di 150 msec con aspetto a BBS, mentre i predittori di mancata risposta sono la classe NYHA IV, un QRS stretto (< 120 msec) e senza BBS, la presenza di tachicardie ricorrenti^{4, 29} (Figura 4).

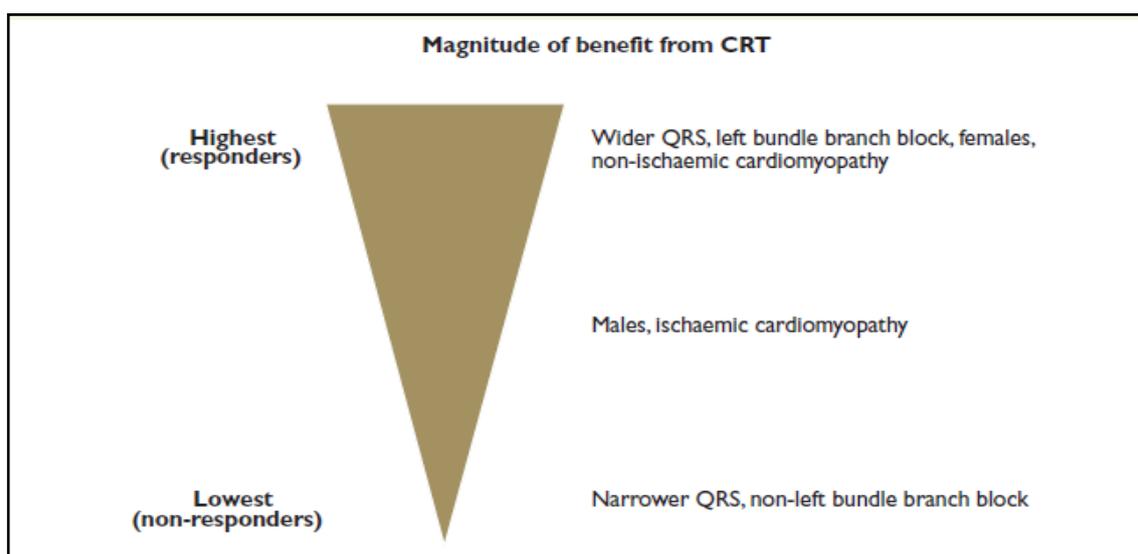


Figura 4 - Fattori clinici ed elettrocardiografici che influenzano la probabilità di risposta alla CRT⁴

Oltre un terzo dei pazienti con corretta indicazione alla CRT attualmente non risponde alla terapia di resincronizzazione biventricolare, e più del 40% non mostra un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro^{28,30,31}, che è il più importante fattore predittivo per la riduzione della mortalità e dei ricoveri per SC.

Diversi elementi possono spiegare la mancata risposta alla CRT:

- la severità e il tipo di anomalia della conduzione elettrica^{11,32,33}
- la presenza di dissincronia meccanica³⁴
- la presenza di un'area ischemica e la sua estensione fibrotica³⁵⁻³⁸
- l'effettiva disponibilità anatomica di un sistema venoso che permetta un adeguato posizionamento del catetere sinistro^{31,39-41}
- condizioni che riducono la percentuale di stimolazione biventricolare come la presenza di frequentissimi battiti ectopici ventricolari o la fibrillazione atriale (in particolare la FA a frequenza medio-elevata richiede spesso l'ablazione della giunzione AV)⁴². Un'elevata percentuale di stimolazione biventricolare è sempre condizione necessaria (ma non sufficiente) per un'adeguata di risposta alla CRT^{43,44}

Altri fattori importanti e comunemente associati a una ridotta efficacia della CRT sono:

- la stimolazione del nervo frenico che, con i classici cateteri bipolari, si verifica fino a un terzo dei pazienti con CRT e che può limitare una adeguata stimolazione biventricolare fino al 10% dei pazienti⁶
- la dislocazione acuta o cronica dell'elettrocattetero sinistro, (fino al 6-8% dei pazienti a 6 mesi e fino al 10-11% dei pazienti a 12 mesi)⁴⁵⁻⁴⁷, con possibile perdita della cattura miocardica o rialzo delle soglie miocardiche o riduzione del margine di sicurezza tra soglie miocardiche e soglie del nervo frenico
- la corretta programmazione della stimolazione (con adeguati intervalli AV e VV) è un altro importante aspetto determinante per ottenere una adeguata risposta alla CRT. Negli ultimi anni le aziende di pacemaker e defibrillatori hanno sviluppato algoritmi per la personalizzazione della terapia di resincronizzazione cardiaca e sistemi di regolazione automatica in particolare dell'intervallo AV (Quick Opt: St Jude Medical, Smart Delay: Boston Scientific, Adaptive/Cardiosync: Medtronic) e della modalità di stimolazione ventricolare regolata automaticamente battito-per-battito (algoritmo sviluppato recentemente dalla Medtronic, che permette la stimolazione sincrona biventricolare o la stimolazione LV-only con aggiustamento continuo sia degli

intervalli AV che degli intervalli VV) per un continuo adeguamento dei parametri elettrici in rapporto alle caratteristiche elettriche specifiche del paziente ^{48, 49}

Se gestita correttamente, una parte non trascurabile di questi pazienti non-responder potrebbe potenzialmente migliorare la risposta CRT. La percentuale di pacing biventricolare dovrebbe essere il più possibile vicino al 100%. L'ottimizzazione ecocardiografica degli intervalli AV e VV andrebbe eseguita immediatamente dopo l'impianto e, soprattutto nei pazienti non responder, eseguita nuovamente al 3°-6° mese. L'ottimizzazione del CRT ha infatti l'obiettivo di ridurre la percentuale di non-responder.

Nella gestione di una paziente con stimolazione biventricolare molti elementi vanno considerati per rendere il più possibile efficace la CRT:

1. Cercare di ottenere una stimolazione biventricolare il più possibile vicino al 100%
2. Selezionare la migliore posizione dell'elettrocattetero in ventricolo sinistro, considerando anche le opzioni di cateteri quadripolari con stimolazione multi-sito (l'opzione multi-sito è da considerare in linea di massima solo nei non responder alla metodica tradizionale).
3. Programmare l'intervallo AV sfruttando al massimo il contributo della contrazione atriale sinistra per ottenere un adeguato riempimento diastolico del ventricolo sinistro (sincronizzazione AV) e cercare di eliminare la dissincronia ventricolare sinistra residua mediante stimolazione biventricolare simultanea selezionando adeguati tempi di stimolazione destra e sinistra tramite ottimizzazione dei ritardi di stimolazione tra i due ventricoli (sincronizzazione VV).

3.1- Raggiungimento di una stimolazione biventricolare vicina al 100%

Studi dedicati hanno confermato che la massima riduzione della mortalità nei pazienti con CRT si verifica quando la stimolazione biventricolare è molto elevata, superiore al 98% di tutti i battiti ventricolari^{50, 51}. Una analisi su oltre 80000 pazienti ha mostrato che una percentuale di pacing biventricolare maggiore del 98% è stata raggiunta solo nel 59% dei pazienti, evidenziando che la causa più frequente di ridotta stimolazione biventricolare è stata la programmazione di un ritardo AV lungo (34% dei casi), seguita dalla presenza di fibrillazione atriale o altre tachicardie sopraventricolari (31% dei casi) e da frequenti complessi ventricolari prematuri (17% dei casi)⁴³. Per risolvere i problemi di programmazione di un AV lungo attualmente si ricorre ad una modalità standardizzata di pacing biventricolare che prevede un

pacing simultaneo tra ventricolo destro e sinistro con un ritardo AV programmato tra 100 e 120 msec. Tale pratica deriva in parte dalle note caratteristiche fisiologiche della conduzione A-V, in parte dalle evidenze empiriche utilizzate nei trial clinici sui pazienti con stimolazione biventricolare ^{2, 11}.

In caso di episodi di fibrillazione atriale ad alta frequenza di risposta ventricolare scarsamente responsiva alla terapia farmacologica, al fine di evitare fasi di stimolazione spontanea ad alta frequenza, si esegue ablazione del nodo AV in modo da assicurare una stimolazione biventricolare efficace (ablate and pace).

Infine, in caso di numerosi battiti ectopici ventricolari (con anche fenomeni di fusione e pseudo-fusione che riducono di fatto la percentuale di stimolazione biventricolare efficace), è pratica comune cercare di ridurne al massimo il numero mediante il potenziamento della terapia farmacologica (soprattutto beta-bloccanti e antiaritmici) o l'uso di specifici tools dei dispositivi (stimolazione biventricolare al rilievo di BEV) per permettere così una elevata percentuale di stimolazione biventricolare indotta dal device.

3.2 - Selezione della migliore posizione dell'elettrocattetero in ventricolo sinistro.

L'inadeguata posizione dell'elettrocattetero sinistro è un altro problema rilevante che spesso può precludere una buona risposta alla CRT. Ypenburg e colleghi⁵² hanno mostrato che il più grande beneficio emodinamico e clinico della CRT si ottiene nei pazienti con elettrocattetero sinistro impiantato in coincidenza della zona con il massimo ritardo di attivazione meccanica, mentre la risposta risulta inferiore se il catetere sinistro è adiacente alla zona di più ritardata attivazione meccanica, e la risposta alla CRT è praticamente assente in pazienti con elettrocattetero sinistro posizionato lontano dal sito con il più grande ritardo di attivazione meccanica.

Generalmente la posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro in sede laterale o posterolaterale è una soluzione ottimale per molti pazienti, perché queste sedi anatomiche di solito mostrano il massimo ritardo di contrazione meccanica nei pazienti con SC e BBS. Entrando ancora più nello specifico, circa l'80-90% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva presenta il massimo ritardo in parete laterale/posterolaterale mentre nei pazienti con cardiopatia ischemica solo il 10-20% ha il massimo ritardo in tale sede. Nei pazienti con eziologia ischemica, infatti, la conoscenza delle zone di vitalità e dei pattern di contrazione del ventricolo sinistro consente di ottimizzare la posizione dell'elettrocattetero sinistro ⁴¹. Lo studio TARGET ⁵³ ha mostrato la superiorità dell'approccio eco-guidato rispetto a quello tradizionale

non eco-guidato, evidenziando che la massima risposta alla CRT e la massima riduzione dell'LVESV avveniva quando il catetere sinistro era posizionato in coincidenza della zona con il maggior ritardo di attivazione, che a sua volta era identificata ecocardiograficamente mediante speckle tracking. Analogamente allo studio TARGET, il trial STARTER⁵⁴ (The Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region), è stato condotto su 187 pazienti con SC ipotizzando un beneficio di risposta alla CRT attraverso un impianto del catetere sinistro ecocardi-guidato sfruttando l'individuazione della zona più ritardata allo "strain radiale" con metodica speckle tracking. Rispetto all'impianto tradizionale mediante fluoroscopia, l'impianto ecocardi-guidato ha mostrato, dopo un follow up di oltre 18 mesi, una significativa riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione per SC.

La RM cardiaca con late-gadolinium enhancement (LGE-CMR) può essere di ulteriore aiuto soprattutto nei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale perché permette l'identificazione delle zone fibrotiche post-infartuali, consentendo di differenziare i vari tipi di cicatrice (trans-murale e non): con questi dati aggiuntivi è possibile conoscere esattamente le aree da evitare nell'impianto dell'elettrocattetero sinistro, riducendo così le probabilità di mancata risposta alla CRT. Uno studio su oltre 500 pazienti³⁶ ha confrontato l'impianto del catetere sinistro guidato da LGE-CMR o non guidato da LGE-CMR, mostrando che i pazienti sottoposti a LGE-CMR con evidenza di pacing in sede di fibrosi cicatriziale presentavano un rischio significativamente elevato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC (HR 5,50) rispetto ai pazienti sottoposti a LGE-CMR senza pacing in coincidenza della cicatrice. I pazienti non sottoposti a LGE-CMR, invece, mostravano un rischio solo moderatamente aumentato di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per SC rispetto ai soggetti sottoposti a risonanza magnetica senza pacing della zona cicatriziale. L'uso della LGE-CMR è pertanto un ulteriore strumento a nostra disposizione per guidare il posizionamento del catetere sinistro il più possibile lontano dalle aree cicatriziali. Questo vale non solo per le cardiopatie postinfartuali (che hanno una fibrosi generalmente sub-endocardica o trans-murale), ma anche per le cardiomiopatie dilatative idiopatiche (CMPD) il cui tipo di fibrosi è di solito patchy sub-epicardico o a distribuzione medio-miocardica^{55, 56}.

In particolare la fibrosi medio-miocardica delle CMPD espone ad un aumentato rischio di morte cardiovascolare³⁵. Un'analisi di Leyva³⁷ ha dimostrato che la presenza di fibrosi a distribuzione medio-miocardica evidenziata mediante LGE-CMR in soggetti con CMPD sottoposti a CRT è predittore indipendente di mortalità cardiovascolare (HR 18) e mortalità generale e ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (HR 7,5) se confrontata con i pazienti

con CMPD senza fibrosi medio-miocardica. Tale osservazione di fatto equipara prognosticamente i pazienti con CMPD e fibrosi medio-miocardica ai pazienti con fibrosi secondaria a cardiopatia ischemica post-infartuale.

Uno piccolo studio su 54 pazienti con scompenso cardiaco e indicazione alla CRT ha osservato che la stimolazione multi-sito mediante due elettrocatereteri sinistri (posti in due rami diversi del sistema venoso del seno coronarico) rispetto alla stimolazione convenzionale può migliorare la risposta alla CRT abbreviando il tempo di conduzione intra-ventricolare e quindi riducendo la dissincronia meccanica con una attivazione ventricolare sinistra più omogenea e fisiologica, senza però dimostrare alcun beneficio nel miglioramento della dissincronia inter-ventricolare⁵⁷. Sono quindi successivamente pubblicati studi relativi al multipoint pacing (MPP)⁵⁸⁻⁶⁰ su una limitata serie di pazienti con indicazioni alla CRT e impianto di elettrocateretere quadripolare in seno coronarico. La valutazione emodinamica in acuto ha mostrato che la configurazione mediante MPP rispetto alla stimolazione con configurazione convenzionale migliorava significativamente i profili pressori, lo stroke volume, il profilo diastolico e la frazione di eiezione. A 3 mesi di follow up la configurazione a MPP mostrava un maggior numero di pazienti responder ed un migliore reverse remodeling del ventricolo sinistro. Dopo 12 mesi, i pazienti con configurazione a MPP presentavano una maggiore percentuale di risposta alla CRT rispetto alla stimolazione convenzionale (76% vs 57%) con maggiore reverse remodeling e migliore contrattilità ventricolare sinistra.

Il dati recentemente presentati (ma ad oggi non ancora pubblicati) del trial MORE-CRT MPP relativo al multipoint-pacing non hanno mostrato alcun beneficio della modalità di pacing multipoint rispetto a quella tradizionale biventricolare in 1900 pazienti trattati con CRT. La fase 2 del trial, in cui è obbligatoria la massima separazione anatomica per ottenere il vettore di stimolazione bipolare più ampio possibile nel ventricolo sinistro, sarà completa a partire da marzo 2019

3.3 - Ottimizzazione degli intervalli AV e VV

3.3.1 – Le dimensioni del problema

L'ottimizzazione degli intervalli AV e VV non è ad oggi riconosciuta come metodica sistematicamente necessaria in tutti i pazienti portatori di CRT. A complicare l'argomento si aggiunge la mancanza di un esame gold standard per l'ottimizzazione AV e VV, anche se l'ecocardiogramma e l'elettrocardiogramma rappresentano le indagini maggiormente validate

per l'ottimizzazione del VV. Le tabelle 2 e 3⁶¹ mostrano le varie metodiche utilizzate per l'ottimizzazione. La figura 5A mostra l'effetto della programmazione dell'intervallo AV all'ecocardiogramma durante rilievo del pattern trans mitralico al Doppler pulsato (PW). La figura 5 B rappresenta l'ottimizzazione dell'intervallo VV mediante misurazione della durata del QRS all'ECG di superficie⁶¹.

Come si può facilmente comprendere, l'ottimizzazione richiede personale dedicato con conseguente dispendio di tempo. Ad oggi, secondo i dati disponibili, l'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV ha effetti limitati sugli endpoint clinici o ecocardiografici nei pazienti con device biventricolare. L'evidenza attuale non supporta la sistematica e routinaria ottimizzazione degli intervalli AV e VV nei pazienti trattati con CRT.

D'altra parte, però, negli ultimi anni qualcosa è cambiato, soprattutto per quanto riguarda l'ottimizzazione AV, mentre per l'ottimizzazione dell'intervallo VV i dati rimangono alquanto contrastanti. È stato infatti dimostrato che l'ottimizzazione AV migliora in acuto sia l'emodinamica sia la risposta clinica alla CRT^{62, 63}. Inoltre il recente studio CLEAR⁶⁴ ha mostrato che una ottimizzazione sistematica (all'impianto, a 3 mesi e a 6 mesi) migliora la sopravvivenza e riduce le ospedalizzazioni per SC a 1 anno di follow up.

Una programmazione AV e VV non ottimale può contribuire ad un inadeguato riempimento diastolico e può favorire la persistenza di una certa dissincronia di contrazione limitando di conseguenza i benefici della CRT nel rimodellamento cardiaco⁶¹. Diversi studi hanno dimostrato i benefici di una appropriata ottimizzazione degli intervalli AV e VV, adeguandola alle caratteristiche elettriche di ogni paziente.^{65, 66}

È stato dimostrato che il setting ottimale ottenuto immediatamente dopo l'impianto può cambiare durante il follow up^{67, 68}, e fino alla metà dei pazienti a un follow up (FU) a lungo termine può mostrare un diverso intervallo AV rispetto all'impianto⁶⁸, in seguito alle mutate condizioni elettriche e al reverse remodeling del ventricolo sinistro. Nella pratica quotidiana, tuttavia, l'ottimizzazione di tutti i pazienti con CRT è difficilmente attuabile, soprattutto per questioni di tempo e risorse; ma poiché l'ottimizzazione AV e VV può essere davvero determinante nei pazienti non-responder, dovrebbe sempre essere riservata ai pazienti che a distanza di 3-6 mesi non hanno risposto alla terapia di resincronizzazione, come mostrato dall'algoritmo in figura 6.⁶¹

Table 1 Atrioventricular interval optimization methods

Echocardiography		Non-echocardiography
Optimization of LV diastolic filling	Optimization of LV systolic function	
<ul style="list-style-type: none"> • Iterative method • Ritter's method • Mitral inflow VTI • Meluzin's method 	<ul style="list-style-type: none"> • LV dP/dt_{max} • LV outflow tract VTI • Myocardial performance index 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive dP/dt_{max} • Impedance cardiography • Acoustic cardiography • Intracardiac electrograms

LV, left ventricular; VTI, velocity time integral.

Tabella 2 – Metodi di ottimizzazione dell'intervallo AV ⁶¹

Table 2 Interventricular interval optimization methods

Echocardiography		Non-echocardiography
Optimization of LV systolic function	Optimization of LV mechanical dyssynchrony	
<ul style="list-style-type: none"> • LV outflow tract VTI 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventricular dyssynchrony (difference between aortic and pulmonary pre-ejection times) • Time to peak systolic velocity at TDI (time difference between two or four opposing walls, standard deviation of 12 LV segments) • Speckle-tracking echocardiography (radial, longitudinal and circumferential dyssynchrony) • Real time 3D echocardiography (systolic dyssynchrony index) 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive dP/dt_{max} • Radionuclide ventriculography • Finger photo-plethysmography • Surface ECG • Impedance cardiography • Acoustic cardiography • Intracardiac electrograms

LV, left ventricular; TDI, tissue Doppler imaging; VTI, velocity time integral.

Tabella 3 – Metodi di ottimizzazione dell'intervallo VV (LV: left ventricular; TDI Tissue Doppler Imaging; VTI Velocity time integral) ⁶¹

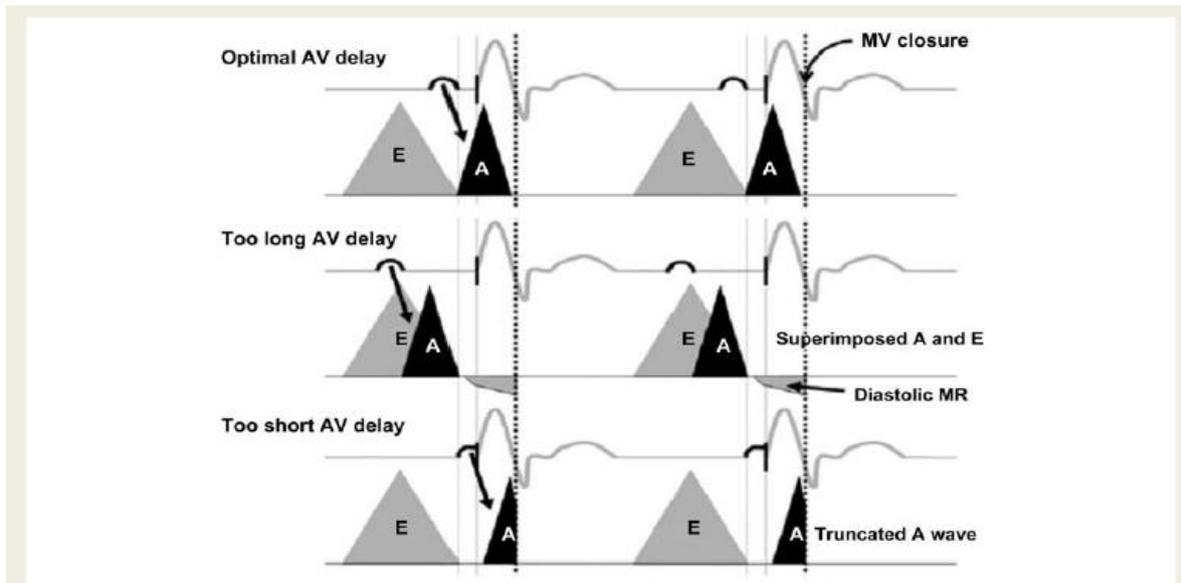


Figura 5 A – Effetto della programmazione dell’intervallo AV all’ecocardiogramma al pattern trans-mitralico al PW Doppler. Nel pannello superiore si evidenzia la completa contrazione atriale e la valvola mitralica si chiude alla fine dell’onda A di contrazione atriale. Nel pannello intermedio l’intervallo AV è troppo lungo e la contrazione atriale si verifica prematuramente e l’onda A si sovrappone all’onda E (fusione di onda E e onda A); questo esprime l’accorciamento del tempo di riempimento diastolico e questo può determinare aggravamento del rigurgito mitralico. Nel pannello più in basso, invece, l’intervallo AV è troppo corto, la contrazione ventricolare avviene precocemente e la mitrale si chiude prima che si completi la contrazione atriale (che risulterà inefficace) e al Doppler pulsato (PW) si evidenzia un “troncamento” dell’onda A⁶¹.

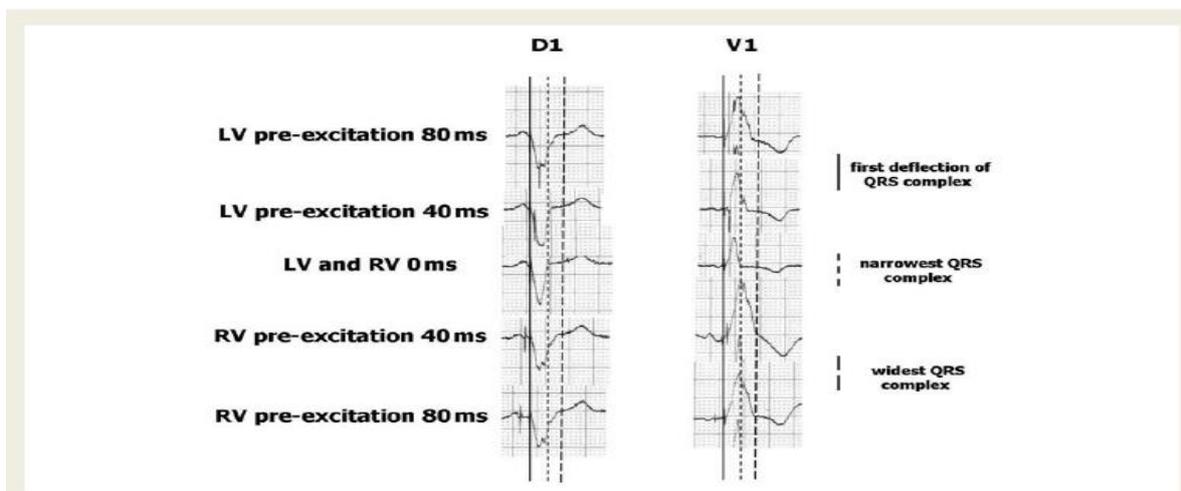


Figura 5 B – Schematizzazione dell’ottimizzazione dell’intervallo VV mediante misurazione della durata del QRS all’ECG di superficie nelle derivazioni D1 e V1. Tra queste possibili misurazioni del QRS, quella che determina la minor durata del QRS è quella preferibile: la configurazione che realizza il QRS più stretto è quella con il migliore VV ottimizzato mediante ECG. Nell’esempio l’intervallo VV ottimizzato si ha nella configurazione simultanea, quella cioè con intervallo LV e RV pari a 0 msec⁶¹.

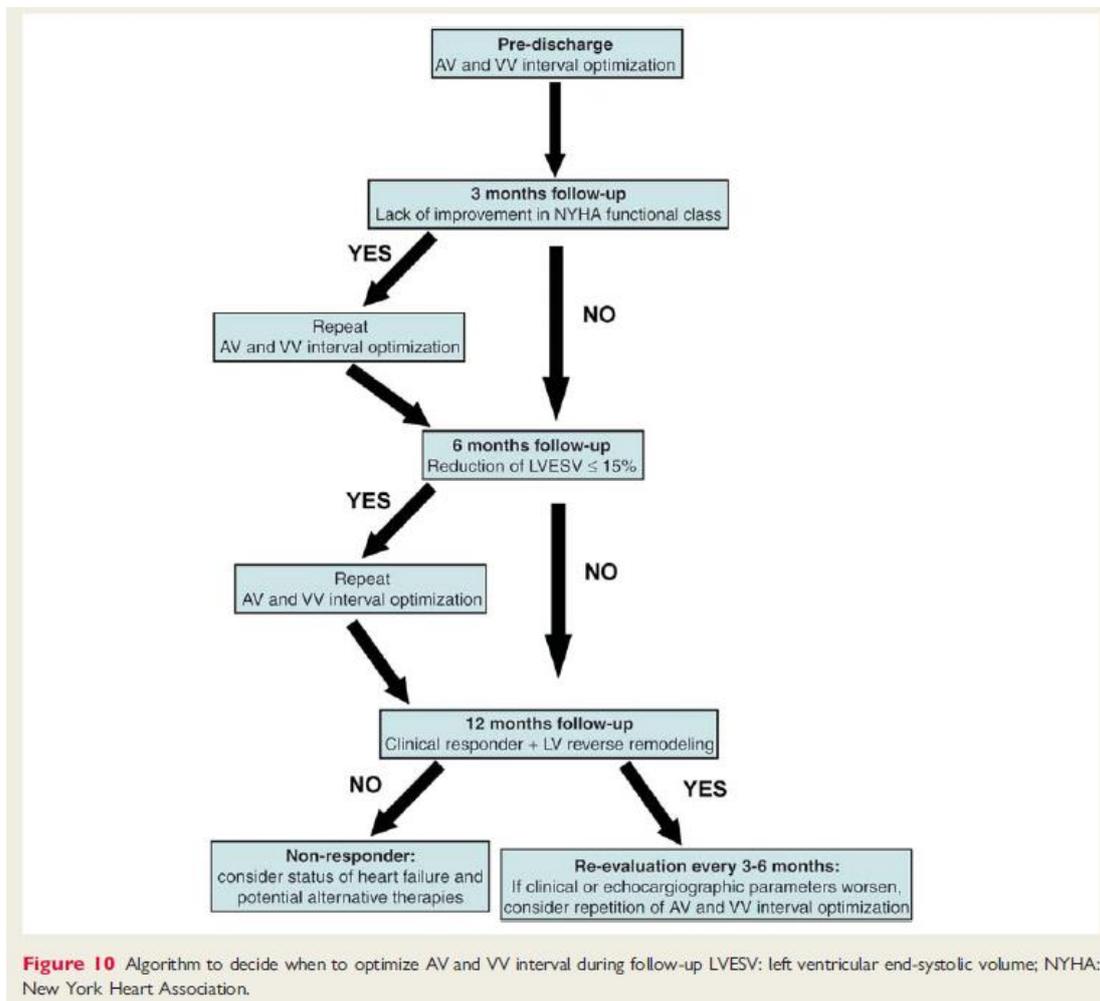


Figura 6 – Algoritmo per decidere quando ottimare gli intervalli AV e VV durante il follow up ⁶¹

3.3.2 – L’intervallo AV

L’importanza di un ottimale intervallo AV -studiato da anni nei PM bicamerali- è nota da tempo, ma nell’ultima decade numerosi studi ne hanno ribadito l’importanza in pazienti portatori di pacemaker/defibrillatore biventricolare^{16, 67}. La contrazione atriale contribuisce a generare il 15-20% della gittata sistolica. La valutazione dell’AV ottimale si esegue mediante il Doppler pulsato. La misura si esegue scansionando valori crescenti di AV da 80 a 180 ms, con intervalli di 20 ms. Se l’intervallo AV è troppo corto, l’onda risulterà “troncata” dalla chiusura della mitrale: si verifica infatti una contrazione ventricolare troppo precoce, con chiusura anticipata della valvola mitrale e conseguente ridotto contributo atriale al riempimento ventricolare. Se invece l’intervallo AV è troppo lungo, si verifica una contrazione atriale

precoce, con la fusione all'ecocardiogramma delle onde E e A, e conseguente riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro e un potenziale rigurgito mitralico diastolico. L'intervallo AV ottimale è quello che assicura il completo contributo atriale al riempimento ventricolare. Di norma, si ottimizza l'AV sentito in funzione del pattern ecografico trans-mitralico, assicurando un profilo con onda E e onda A ottimali (favorendo il completo profilo delle due onde in questione, con onda A non troncata e con onde E e A non fuse). Se c'è una stimolazione atriale elettroindotta (AV stimolato) il tempo di conduzione interatriale si allunga, e quindi anche l'AV ottimale varia, perciò in questo caso si ottimizza l'AV sentito e si programma l'AV stimolato con 30 msec di ritardo.

Come mostrato in figura 5, sono molteplici le metodiche utilizzate per l'ottimizzazione dell'intervallo AV, dal metodo di Ritter utilizzato nei primi trial sulla CRT (MUSTIC, MIRACLE, InSync III) che rielabora in termini matematici informazioni derivate dal doppler pulsato e da indici elettromeccanici, al metodo iterativo (valutato nel CARE HF), che utilizza il doppler pulsato all'ecocardiografia per valutare il riempimento diastolico, fino a metodiche meno testate, come la misura dell'integrale velocità tempo con Doppler del flusso trans mitralico^{2, 10, 20, 69}. Anche la misurazione della gittata sistolica con Doppler continuo o pulsato al tratto di efflusso del ventricolo sinistro e la misurazione non invasiva del dp/dt max del ventricolo sinistro ottenuta dal segnale Doppler continuo del rigurgito mitralico sono metodi di ottimizzazione dell'intervallo AV⁵².

Un trial randomizzato ha esaminato l'impatto clinico dell'ottimizzazione AV dimostrando un miglioramento significativo della NYHA nei pazienti che avevano ottimizzato l'AV⁶³. Inoltre, in un gruppo di 75 pazienti non responder alla CRT, quasi la metà presentava un intervallo AV non ottimale come causa concomitante per la mancata risposta; l'ottimizzazione dell'intervallo AV (unitamente all'ottimizzazione terapeutica) ha mostrato una significativa minore incidenza di eventi avversi nel 75% dei pazienti non responder³¹.

Per quanto riguarda i vari algoritmi di ottimizzazione, le case produttrici hanno sviluppato diverse metodiche di ottimizzazione automatica basandosi sull'analisi degli IEGM (Intra Cardiac Electro Grams). Il trial Smart-AV ha dimostrato che né l'algoritmo Smart-Delay né l'ecocardiografia sono superiori ad un ritardo AV fisso di 120 millisecondi⁷⁰.

Il sistema Quick-Opt non ha mostrato alcun miglioramento clinico in caso di insufficienza cardiaca congestizia rispetto alla programmazione empirica⁷¹. L'algoritmo Adaptive-CRT (Medtronic) si basa sull'ipotesi che il beneficio della CRT può essere ulteriormente incrementato mediante la minimizzazione del pacing del ventricolo destro e l'aggiustamento

dinamico dell'AV e del VV in funzione delle caratteristiche elettriche del paziente, spesso frequenza-dipendenti. In condizioni di ritmo sinusale e conduzione AV normale, il pacing sinistro si è dimostrato emodinamicamente più vantaggioso della stimolazione biventricolare⁷², con realizzazione di una migliore contrattilità del ventricolo destro⁷³.

D'altra parte, in condizioni di blocco AV o FC maggiore di 100 bpm o FA permanente, una stimolazione biventricolare garantisce un migliore profilo elettrico e un migliore riempimento diastolico^{48, 74}.

L'algoritmo adaptive-CRT si è dimostrato efficace almeno quanto la stimolazione biventricolare ottimizzata ecograficamente, anche se l'algoritmo innegabilmente permette di risparmiare tempo e risorse^{49, 75}. Ma analizzando più a fondo gli studi sull'Adaptive-CRT, l'algoritmo ha mostrato di prediligere una stimolazione principalmente sinistra (LV-only), e lo studio di Birnie⁷⁵ ha evidenziato che nei pazienti con conduzione AV normale un'alta percentuale di stimolazione LV-only ($\geq 50\%$) era indipendentemente associata ad una significativa diminuzione del rischio composito di morte o di ospedalizzazione per SC rispetto ad una più bassa percentuale di stimolazione sinistra ($< 50\%$) e nei confronti dei pazienti ottimizzati con ecocardiografia. Nei dispositivi Medtronic era già presente un algoritmo statico per l'ottimizzazione dell'intervallo dell'AV e del VV (il sistema Cardiosync). L'algoritmo Adaptive-CRT è da considerarsi una sua evoluzione, perché è dinamico ed è in grado di adattarsi alle esigenze del paziente battito per battito. L'Adaptive-CRT infatti non è semplicemente una metodica di ottimizzazione degli intervalli AV e VV, ma è un complesso algoritmo che sceglie continuamente e dinamicamente la migliore modalità di stimolazione che modifica gli intervalli AV e VV in funzione delle condizioni emodinamiche del paziente e dei relativi ritardi elettrici, in modo da ottimizzare continuamente i tempi di diastole e di sistole anche in funzione della frequenza cardiaca, sia in condizioni di riposo sia da sforzo.

Infatti, in base all'intervallo PR rilevato, per ottenere il migliore riempimento diastolico e la migliore fusione degli stimoli provenienti dal ventricolo sinistro con quelli del ventricolo destro il sistema Adaptive fornirà una stimolazione biventricolare se PR maggiore di 200 msec, mentre determinerà una stimolazione sinistra se PR minore di 200 msec. Il paziente modifica molte volte nella giornata i suoi parametri di dissincronia (AV e VV cambiano frequentemente e continuamente). In definitiva l'algoritmo Adaptive adegua l'AV delay e il VV delay in rapporto alla conduzione AV e VV intrinseca rilevata, che variano al variare della FC e delle varie attività quotidiane del paziente, sia a riposo sia da sforzo.

3.3.3 – L'intervallo VV

Uno studio che confrontava la metodica ECG con la metodica ecocardiografica per ottimizzare l'intervallo VV ⁷⁶ ha mostrato che, una volta identificato l'AV ottimale che permetta un adeguato riempimento diastolico (valutazione dell'onda E e dell'onda A al pattern trans-mitralico), l'ottimizzazione VV eseguita con l'ECG (scegliendo la configurazione con il QRS più stretto) e quella eseguita con l'ecocardiografia (misurando l'integrale del tempo della velocità trans-aortica) hanno mostrato una buona concordanza dimostrandosi sostanzialmente equivalenti e complementari.

L'intervallo VV rappresenta il ritardo di attivazione inter-ventricolare. Anche nel soggetto normale non c'è un'attivazione perfettamente simultanea dei ventricoli. Nel paziente con dilatazione ventricolare sinistra e blocco di branca sinistra questa dissincronia è maggiore e la CRT ha l'obbiettivo di ridurre tale ritardo attraverso l'ottimale sincronia di contrazione ventricolare. In questi pazienti con BBS la parete ventricolare che si attiva per ultima è quella laterale o postero-laterale del ventricolo sinistro, e il catetere posizionato a questo livello gioca un ruolo chiave nella capacità di re-sincronizzazione dell'intervallo VV ^{6,77}.

I metodi più comunemente utilizzati per ottimizzare l'intervallo VV si basano sulla valutazione indiretta della gittata sistolica o della gittata cardiaca come l'integrale della velocità tempo all'efflusso aortico (la valutazione del VTI è del tutto simile a quello eseguito per l'intervallo AV).

La dissincronia tra ventricolo destro e sinistro può essere valutata anche dalla differenza tra il periodo di pre-eiezione polmonare e aortico misurati con il Doppler rispettivamente all'efflusso destro e sinistro ⁷⁸.

La dissincronia intraventricolare sinistra si misura con il TDI mediante la valutazione della differenza di tempo tra le velocità di picco sistolico dei segmenti ventricolari in studio (normalmente setto posteriore basale e parete laterale basale). Esistono poi due più recenti tecniche ecocardiografiche, lo "speckle-tracking" e la ricostruzione 3D, che però non hanno ancora ricevuto una validazione effettiva per l'ottimizzazione dell'intervallo VV.

La programmazione dell'intervallo VV ecoguidata (usualmente con il metodo del VTI) prevede diverse configurazioni da testare, valutando vari intervalli di 20 msec passando da + 80 msec (con ventricolo sinistro anticipato) fino a -80 msec (ventricolo destro anticipato). In molti pazienti, infatti, un pacing biventricolare sequenziale, piuttosto che simultaneo, potrebbe garantire una migliore coordinazione meccanica

Per la misurazione dell'intervallo VV, l'ECG è una valida alternativa all'ecocardiogramma. L'ECG infatti è una metodica semplice, rapida e facilmente eseguibile mediante la registrazione ECG di 4-5 intervalli VV in intervalli di 40 ms: l'intervallo QRS più stretto, cioè quello con la massima riduzione del ritardo di conduzione, coincide con l'intervallo VV ottimale per il paziente. Come evidenziato da uno studio specifico⁷⁶, questo approccio combinato ECG-ECO potrebbe ridurre notevolmente il tempo necessario per le ottimizzazioni dei dispositivi CRT; infatti dopo la registrazione ECG è possibile effettuare l'ottimizzazione VV mediante ecografia testando non più di 2-3 intervalli VV, con un significativo risparmio di tempo. Esistono anche metodiche più complesse e pertanto più raramente utilizzate, come le misure invasive del dp/dt del ventricolo sinistro.

Molti studi hanno dimostrato un incremento dello stroke-volume nei pazienti con CRT, e l'ottimizzazione VV ha comportato un ulteriore miglioramento dello stroke-volume utilizzando il metodo ecografico con VTI⁷⁹⁻⁸¹.

Esistono tre trial multicentrici (InSync III, RHYTHM II ICD e Decrease-HF) che hanno valutato gli effetti dell'ottimizzazione dell'intervallo VV. Ognuno aveva delle limitazioni metodologiche e di ridotta numerosità, ma nessuno studio ha chiaramente dimostrato effettivi benefici clinici o ecocardiografici nell'ottimizzazione sistematica dell'intervallo VV: lo studio InSync evidenziava solo un miglioramento del test del cammino dei 6 minuti⁶⁹, lo studio RHYTHM II ICD⁸² ha fissato il VV ottimale in base alla massima gittata sistolica derivata dal VTI nell'LVOT senza mostrare concreti benefici clinici, e nello studio DECREASE-HF non è stata riportata nessuna differenza significativa per quanto riguarda la risposta alla CRT e il rimodellamento inverso⁸³.

In conclusione, mentre per l'ottimizzazione dell'intervallo AV esistono recenti evidenze di beneficio clinico (dato che tale intervallo è fondamentale nel riempimento ventricolare sinistro diastolico), persistono ancora incertezze per l'ottimizzazione dell'intervallo VV.

Certamente, intervalli AV e VV inadeguati possono favorire la perdita di un corretto riempimento diastolico precludendo una resincronizzazione ottimale. Nella pratica quotidiana per questioni di tempo e risorse l'ottimizzazione sistematica di tutti i pazienti con dispositivi biventricolari non è attuabile, ed è quindi fondamentale ricordarsi che l'ottimizzazione AV e VV può essere davvero determinante nei pazienti non-responder, e dovrebbe quindi sempre essere riservata ai pazienti che a distanza di 3-6 mesi non hanno risposto alla terapia di resincronizzazione.

3.3.4 – Quale tipo di stimolazione? Biventricolare o solo sinistra (LV-only)?

Come già precedentemente esposto, il pacing biventricolare è la modalità più comune di eseguire CRT. In pazienti con SC e con disturbi della conduzione, molti studi hanno confermato l'efficacia clinica, ecocardiografica ed emodinamica della stimolazione biventricolare^{17, 18, 84}, dimostrando la superiorità della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione ventricolare destra, con evidenza di un significativo aumento della portata cardiaca^{8, 13}, aumento della LVEF¹⁴, riduzione dell'insufficienza mitralica e delle pressioni capillari polmonari^{8,13}. La superiorità della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione ventricolare destra deriva da una più fisiologica conduzione elettrica a cui si associa conseguentemente una più sincrona attivazione meccanica dei ventricoli. Inoltre, il beneficio emodinamico legato alla stimolazione biventricolare può diminuire eventi aritmici e temporali; infatti Nordbeck et al hanno dimostrato che nei pazienti con CRT-D gli stormi aritmici sono molto meno frequenti rispetto ai pazienti con ICD²⁴.

Diversi studi hanno dimostrato la non inferiorità di una stimolazione unicamente sinistra (LV-only) rispetto al pacing biventricolare. Il trial BELIEV ha randomizzato settanta pazienti con SC (NYHA II-IV, LVEF <35%, BBS con QRS > 120 msec) a pacing biventricolare o stimolazione LV-only⁸⁵, dimostrando che la stimolazione LV-only determina risultati clinici ed ecocardiografici del tutto simili rispetto al pacing biventricolare. Gli stessi risultati sono stati confermati da una analisi su 176 pazienti CRT-D randomizzati a stimolazione biventricolare o LV-only³. I risultati clinici ed ecocardiografici confermano che la stimolazione LV-only non è inferiore a quella biventricolare.

Il trial GREATER EARTH⁸⁶, che ha analizzato più di 200 pazienti, ha ulteriormente confermato che la stimolazione LV-only è sovrapponibile a quella biventricolare per quanto riguarda il miglioramento dei risultati clinici, la capacità di esercizio, i miglioramenti ecocardiografici (LVEF e volumi del VS) e i livelli circolanti di pro-BNP. La stimolazione LV-only non si è mai dimostrata superiore a quella bi-ventricolare, ma il dato più importante dello studio era che una percentuale non trascurabile di non-responder alla stimolazione biventricolare rispondeva favorevolmente alla stimolazione LV-only e viceversa. I pazienti non responder con un tipo di stimolazione possono dunque avvalersi favorevolmente dell'altro tipo di stimolazione: infatti, il 30% dei pazienti non responder con configurazione LV-only miglioravano con la stimolazione biventricolare mentre il 17% dei pazienti non-responder alla biventricolare migliorava con la stimolazione LV-only⁸⁶. Quindi è ragionevole dedurre dai dati

del Greater-Earth trial che riprogrammare la CRT a LV-only è utile quando la risposta alla CRT è scadente o subottimale⁸⁷.

Una specifica metanalisi⁸⁸ ha confrontato oltre 600 pazienti con le due modalità di stimolazione, evidenziando che la stimolazione biventricolare non è superiore a quella LV-only per quanto riguarda la mortalità e l'ospedalizzazione per SC, con simili risultati di efficacia. Nei pazienti in ritmo sinusale con dissincronia ventricolare sinistra la stimolazione LV-only si è dimostrata o equivalente o superiore alla stimolazione biventricolare in studi emodinamici in acuto (con valutazione del LVdP/dt massimo), mentre in pazienti in fibrillazione atriale o con BAV completo la stimolazione biventricolare rimane il gold standard⁸⁹.

Il range di intervallo VV ottimale è in genere stretto e spesso prevede una lieve anticipazione della stimolazione sinistra di 20 msec. La stimolazione ventricolare destra anticipata di solito va evitata perchè può comportare un deterioramento progressivo della contrattilità miocardica. Il sistema Adaptive modula di battito in battito il tipo di stimolazione, favorendo quella LV-only se non è presente BAV di primo grado o frequenze cardiache elevate: è per questo che, lavorando in "acuto", il sistema Adaptive è in grado di assicurare la migliore stimolazione anche dal punto di vista emodinamico.

Le ultime linee guida ESC⁴ riconoscono che la stimolazione LV-only in pazienti non PM-dipendenti risulta non inferiore dal punto di vista clinico ed ecocardiografico, ammettendo che tale modalità di stimolazione dovrebbe essere considerata in ragione dei costi minori, della minor complessità di gestione e la maggior longevità del dispositivo. Nella reale pratica clinica, però, spesso la programmazione LV-only non viene contemplata, spesso per i timori legati alla stabilità del catetere in ventricolo sinistro che, non essendo a fissazione attiva come per quello in ventricolo destro, potrebbe dislocarsi con importante rialzo delle soglie miocardiche. Questo, infatti, potrebbe generare seri problemi nei pazienti PM-dipendenti.

SEZIONE SPERIMENTALE

1 - STUDIO SPERIMENTALE: IL BACKGROUND CULTURALE

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è un trattamento ormai consolidato in pazienti con SC, grave riduzione della LVEF e disturbi della conduzione ventricolare associata a dissincronia. Il beneficio clinico è strettamente correlato all'elevata percentuale di stimolazione ventricolare sinistra nel sito con il maggior ritardo di attivazione elettromeccanica^{6, 52, 90}. È stato ampiamente dimostrato che la stimolazione sinistra dell'area con il maggior ritardo elettromeccanico correla con migliori risultati clinici ed ecocardiografici⁹¹⁻⁹³. La percentuale di pazienti che non risponde in termini di rimodellamento ventricolare inverso alla terapia di resincronizzazione cardiaca è alta, pari circa al 30-40% dagli studi più autorevoli^{28, 30}.

Come già discusso in precedenza, le cause della mancata risposta alla CRT sono molteplici. Sicuramente l'anatomia del sistema venoso coronarico, il corretto posizionamento del catetere sinistro e la stimolazione del nervo frenico (PNS: phrenic nerve stimulation) rivestono un ruolo fondamentale, unitamente ad una corretta ottimizzazione degli intervalli AV e VV e al FU. Infatti, per avere un potenziale responder alla CRT è necessario che il catetere ventricolare sinistro sia posizionato in una sede ottimale per la resincronizzazione cardiaca (sede di maggior ritardo elettromeccanico) ma che allo stesso tempo presenti bassa soglia di stimolazione miocardica (per assicurare maggiore longevità del device), in assenza di PNS (o con soglia elevata del nervo frenico) e con una posizione stabile del catetere per evitare dislocazioni nel follow up. La difficile relazione che pertanto esiste tra posizione, efficacia, stabilità e stimolazione diaframmatica rappresenta oggi una delle sfide più complesse nell'ambito della cardiostimolazione.

Si definisce **sito target di stimolazione (STS)** il segmento miocardico che si contrae più tardivamente (che non sempre coincide con il più tardivo perché l'accezione presuppone una vitalità miocardica e non solo una attivazione elettrica). L'elettrocattetero in tale zona porta il massimo beneficio alla resincronizzazione cardiaca e un miglioramento dell'outcome a lungo termine^{94, 95}.

Ad oggi il sito ottimale per la resincronizzazione 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. La cicatrice (se 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 ridotto⁹⁶. Oggi vi sono inoltre diverse evidenze che il burden di cicatrice rappresenta un importante predittore di risposta; è inoltre importante differenziare la transmuralità dalla non transmuralità della cicatrice (quest'ultima risulta infatti più favorevole per la risposta clinica). D'altro canto la miglior posizione per determinare un rimodellamento ventricolare inverso spesso coincide con quella dove il nervo frenico è maggiormente presente⁶. È normale trovare con una buona frequenza una stimolazione del nervo frenico se il catetere è posizionato in sede laterale/posterolaterale per una corretta resincronizzazione.

Inoltre, non sempre la posizione target è facilmente raggiungibile a causa delle caratteristiche anatomiche del sistema venoso coronarico. Duray e collaboratori hanno dimostrato che in circa il 21 % dei casi la prima scelta come sito target non è percorribile a causa di caratteristiche anatomiche, o di instabilità del catetere o per alte soglie miocardiche⁹⁷.

Uno studio emodinamico su una piccola popolazione di pazienti CRT con catetere quadripolare Quartet⁹⁸ ha confrontato una stimolazione con configurazione quadripolare con una configurazione bipolare del catetere sinistro; lo studio conferma che la configurazione quadripolare permette una migliore gestione del nervo frenico, delle soglie miocardiche ed un migliore profilo emodinamico in acuto, garantendo una maggiore gittata cardiaca

Anche il problema dell'**instabilità del catetere** è particolarmente importante: si calcola infatti che le dislocazioni avvengano fino all'8-10% dei pazienti con differenze scarsamente significative in rapporto alla tipologia del catetere ventricolare sinistro utilizzato^{69,99}.

Vari studi riportano un tasso di dislocazione dell'elettrocattetero sinistro compreso tra il 6% e il 14%^{2, 100}. Una analisi combinata di oltre 2.000 pazienti di tre ampi studi multicentrici (MIRACLE; MIRACLE-ICD e InSync III) ha mostrato la necessità di un nuovo intervento in circa il 7% dei pazienti (escludendo le infezioni del device) nel corso di un periodo di follow-up di 6 mesi⁴⁶. I motivi per la revisione dell'ampia analisi comprendevano la dislocazione dell'elettrocattetero sinistro con perdita di cattura miocardica, la stimolazione del nervo frenico (PNS), o un eccessivo aumento della soglia di stimolazione sinistra senza evidente dislocazione del catetere. Le tabelle relative alle problematiche correlate agli elettrocatteteri (atriale destro, ventricolare destro e ventricolare sinistro) confermano sia nel peri-operatorio sia nei 6 mesi di

FU post-operatorio che i cateteri ventricolari sinistri sono estremamente delicati e incorrono più frequentemente in complicanze (figure 7 e 8).

Infatti, è noto che la dislocazione del catetere sinistro rappresenta un serio problema post-operatorio rispetto agli ormai consolidati cateteri ventricolari destri con fissazione attiva e atriali destri con fissazione attiva o passiva.

Lead Model(s) Used/Primary Lead Recommended (% Used)	MIRACLE 2,187/2,188 (97.5%)	M-ICD Randomized 2,187/2,188/4,189 (48.5%)	M-ICD General 2,187/2,188/4,193 (90.4%)	InSync III 2,187/2,188/4,193 (88.9%)	Total
Event Description†	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients (% of Attempts)
Leads total	32/35	67/73	28/29	10/10	137 (6.6%)
LV lead subtotal	19/21	54/55	22/22	5/5	100 (4.8%)
Lead dislodgement	7/7	19/19	10/10	2/2	
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture	4/4	14/15	2/2		
Muscle stimulation-diaphragm	1/1	9/9	6/6	1/1	
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection	4/4	9/9	2/2	1/1	
Arrhythmias (AF/VT/VF/junctional)		1/1			
Other	5/5	2/2	3/3	1/1	
RA lead subtotal	5/5	10/10	2/2	4/4	21 (1.0%)
Lead dislodgement	3/3	7/7	1/1	2/2	
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture		1/1	1/1		
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection				2/2	
Arrhythmias (AF/VT/VF/junctional)	2/2	1/1			
Other		1/1			
RV lead subtotal	9/9	8/8	5/5	1/1	23 (1.1%)
Heart block	6/6	2/2			
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture	1/1	2/2	1/1		
Lead dislodgement	1/1	1/1	1/1		
Cardiac perforation		1/1	1/1		
Other	1/1	2/2	2/2	1/1	
Implant tools total	4/4	16/17	3/3	8/8	31 (1.5%)
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection	2/2	10/10	3/3	7/7	
Hemo/pneumothorax		1/1			
Arrhythmias (AF/VT/VF/junctional)		1/1		1/1	
Heart block	1/1	1/1			
Other	1/1	3/4			
System-related total	1/1	10/12	1/1		12 (0.6%)
Procedure-related total	19/22	49/57	33/38	20/23	121 (5.8%)
Pocket pain/seroma/hematoma/shoulder pain/discomfort		17/20	9/9	2/2	
Hypotension	3/3	6/6	7/7		
Heart block	11/11			3/3	
Arrhythmias (AF/VT/VF/junctional)	4/4	1/1	3/3	3/3	
Heart failure decompensation		5/5	2/2	1/1	
Hemo/pneumothorax	1/1	2/2	1/1	3/3	
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection			1/1		
Thrombosis		2/2			
Other	3/3	19/21	15/15	11/11	

*Each complication was related to a lead, the procedure, or the system without duplication. †An individual patient may have had more than one lead-, system-, or procedure-related complication.

AF = atrial fibrillation; CRT = cardiac resynchronization therapy; CS = coronary sinus; M-ICD = MIRACLE ICD; RA = right atrial; RV = right ventricular; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia; other abbreviations as in Table 1.

Figura 7 – complicanze peri-operatorie correlate al device⁴⁶

Successfully Implanted Patients	MIRACLE	M-ICD	M-ICD General	Insync III	Total
	528	Randomized 570	408	397	1,903
Event Description†	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients/ Events	Patients (% Attempts)
Leads total	45/54	49/53	35/43	22/24	151 (7.9%)
LV lead subtotal	39/45	42/44	32/36	16/18	129 (6.8%)
Lead dislodgement	20/22	29/30	21/23	13/14	
Muscle stimulation-diaphragm	9/9	6/6	6/6	2/2	
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture	12/12	5/5	6/6	2/2	
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection		1/1			
Hypotension	1/1				
Arrhythmias (VT/VF/AF/PMT)			1/1		
Other	1/1	2/2			
RA lead subtotal	7/7	5/5	4/4	4/4	20 (1%)
Lead dislodgement	7/7	1/1	3/3	3/3	
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture		4/4			
Other			1/1	1/1	
RV lead subtotal	2/2	4/4	3/3	2/2	11 (0.6%)
Lead dislodgement	2/2	1/1	1/1		
Muscle stimulation-diaphragm		2/2			
Elevated pacing thresholds/failure to/loss of capture		1/1			
Cardiac/cardiac vein/CS perforation or dissection				1/1	
Other			2/2	1/1	
System-related total	13/13	11/11	1/1	9/9	34 (1.8%)
Pocket/system infection	7/7	3/3		2/2	
Thrombosis				4/4	
Arrhythmias (VT/VF/AF/PMT)	2/2	2/2			
Pocket pain/seroma/hematoma/shoulder pain/discomfort			1/1	1/1	
Muscle stimulation-diaphragm		1/1			
Other	4/4	5/5			
Procedure-related total	6/6	13/13	12/12	4/4	35 (1.8%)
Pocket pain/seroma/hematoma/shoulder pain/discomfort		4/4	5/5	1/1	
Pocket/system infection		6/6	2/2	1/1	
Thrombosis	2/2		1/1		
Hypotension	1/1				
Hemo/pneumothorax		1/1			
Other	3/3	2/2	4/4	2/2	

*Each complication was related to a lead, the procedure, or the system without duplication; †An individual patient may have had more than one lead-, system-, or procedure-related complication.

PMT = pacemaker-mediated tachycardia; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

Figura 8 : complicanze postoperatorie correlate al device nei 6 mesi di FU⁴⁶

Per quanto concerne la **stimolazione del nervo frenico (PNS: phrenic nerve stimulation)** da parte del catetere sinistro, con i cateteri bipolari si verifica in una significativa percentuale di pazienti che va dal 13%^{101, 102} fino a un oltre un terzo dei pazienti con CRT⁶. 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. 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. Una PNS è stata rilevata fino ad oltre un terzo dei pazienti in un FU di 6 mesi ed era clinicamente rilevante in un quinto dei pazienti con CRT⁶. Si è cercato di ovviare a questa problematica aumentando il numero di configurazioni di stimolazione da 3 a 6 mediante la programmabilità del catodo.

Con questo obiettivo Biffi e colleghi⁶ hanno cercato di indagare l'efficacia della programmabilità del catodo. Lo studio su quasi 200 pazienti mostra che entro i primi 6 mesi di FU una PNS era presente nel 37% dei pazienti, e il 22% (41/197) della popolazione totale mostrava una PNS clinicamente rilevante (è bene ricordare che la valutazione della stimolazione del nervo frenico all'impianto non è predittiva al 100% della futura stimolazione diaframmatica perché la PNS spesso dipende anche dalla posizione assunta dal soggetto in clinostatismo, ortostatismo, piegato su un fianco, piegato in avanti). La PNS è stata risolta non invasivamente mediante la riprogrammazione (18% dei pazienti), nella maggior parte mediante riprogrammabilità del catodo (11%) e in una minore quota senza riprogrammabilità del catodo (6,5%), mentre una percentuale non trascurabile di pazienti (5%) è stata trattata in maniera invasiva ripetendo l'impianto del catetere. Inoltre in un ulteriore 2% dei pazienti la CRT è stata spenta a causa della PNS non tollerata dal paziente e non gestibile con le configurazioni disponibili e nell'1,5% dei pazienti si sono verificate tre dislocazioni (conseguenti a una collocazione troppo prossimale del catetere sinistro per evitare la PNS). La programmabilità del catodo si è mostrata un'opzione utile nei cateteri bipolari per gestire meglio la PNS e ridurre il rischio di perdita di CRT o di dislocazione del catetere. Tale opzione però non è però sufficiente, anche in considerazione dei problemi correlati alla PNS, all'aumento delle soglie miocardiche e alla necessità di cambiare il sito target di impianto ogni volta che viene rilevato una PNS. Il cambio del sito target di stimolazione infatti può da una parte precludere il raggiungimento del massimo rimodellamento inverso, e dall'altra aumentare l'instabilità dell'elettrocattetero (posizionato più prossimalmente per PNS) con un aumento del rischio postoperatorio di dislocazione^{6, 103}. Inoltre, uno studio specifico⁹⁹ che valutava l'effetto della riprogrammazione vettoriale sulle soglie miocardiche e sulla PNS ha mostrato che nella gestione della PNS a 6 mesi di FU non esiste una differenza significativa nelle 6 diverse configurazioni offerte dalla programmabilità del catodo (figura 9). Pertanto, sebbene la programmabilità del catodo possa risultare utile nel gestire il rialzo delle soglie miocardiche e la comparsa di PNS, questa funzionalità non appare affatto risolutiva.

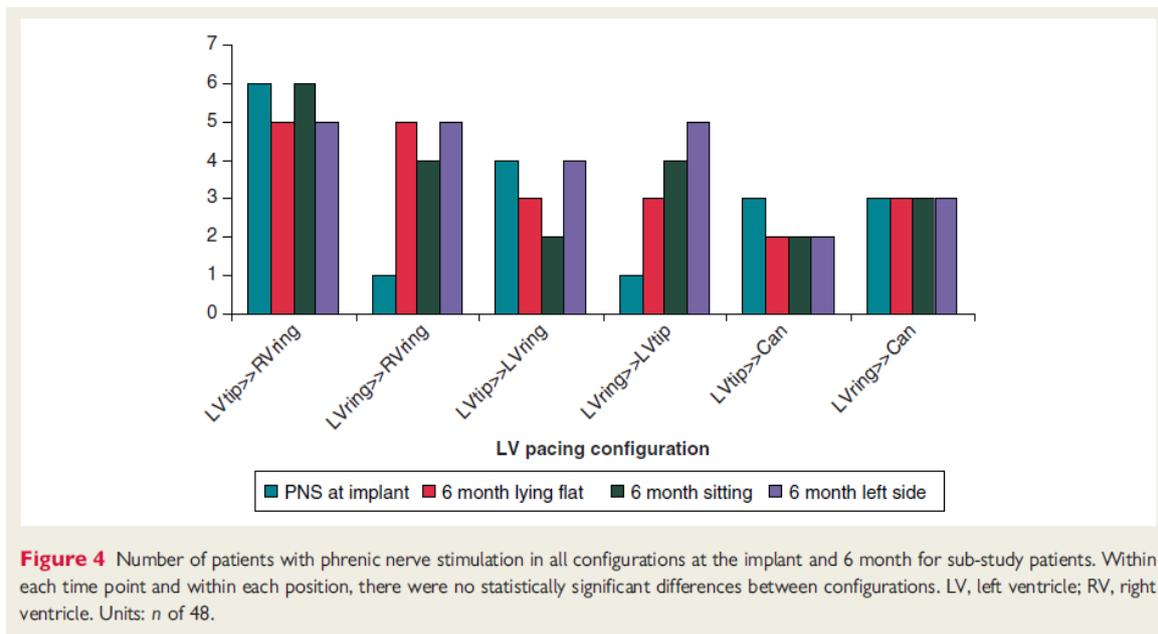


Figura 9 – PNS nelle 6 configurazioni di cateteri bipolari con programmabilità del catodo all’impianto e a 6 mesi di FU analizzando varie posizioni del paziente⁹⁹

Tradizionalmente la CRT è stata realizzata mediante elettrodi bipolari, che per le loro caratteristiche risentono dei limiti e dei problemi già evidenziati (l’imprevedibile anatomia del seno coronarico che impone l’impianto del catetere sinistro in sedi non ottimali, la PNS, le elevate soglie di stimolazione, la possibilità di dislocazione per instabilità del catetere), che possono sensibilmente condizionare la CRT, precludendone anche il successo a lungo termine. Tra le metodiche utilizzate per ridurre l’incidenza della stimolazione del nervo frenico oggi sono disponibili diversi cateteri quadri-polari (Quartet 1458Q della St. Jude Medical/Abbott; Attain Performa della Medtronic Inc, Minneapolis, USA; l’Acuity X4 della Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA; Sentus OTW QP Quadripolar lead, Biotronik, Berlin, Germany) che prevedono da 10 a 17 diverse configurazioni di stimolazione, permettendo così di scegliere la migliore configurazione possibile sia come sede di massimo ritardo elettromeccanico, sia come soglie, così da massimizzare la differenza di soglia tra frenico e miocardio¹⁰⁴. È stato inoltre dimostrato che un catetere quadripolare rispetto ai bipolari presenta una riduzione delle dislocazioni: questo tipo di catetere permette una maggiore stabilità rispetto ai bipolari perché è possibile posizionare il catetere nell’area anatomica più distale (cioè si posiziona il catetere il più distalmente possibile all’interno del vaso target), con

possibilità di stimolare dagli elettrodi prossimali^{104, 105}. Il primo catetere utilizzato è stato il Quartet (St Jude Medical/Abbott) che presenta 4 poli con una spaziatura asimmetrica rispettivamente a 20, 30 e 47 mm dal polo di punta (come mostrato nelle figure 10 A, 10 B, 10 C). Con questo catetere quadripolare sono possibili 10 diverse configurazioni (Figura 10 C), 14 se si include anche la cassa.

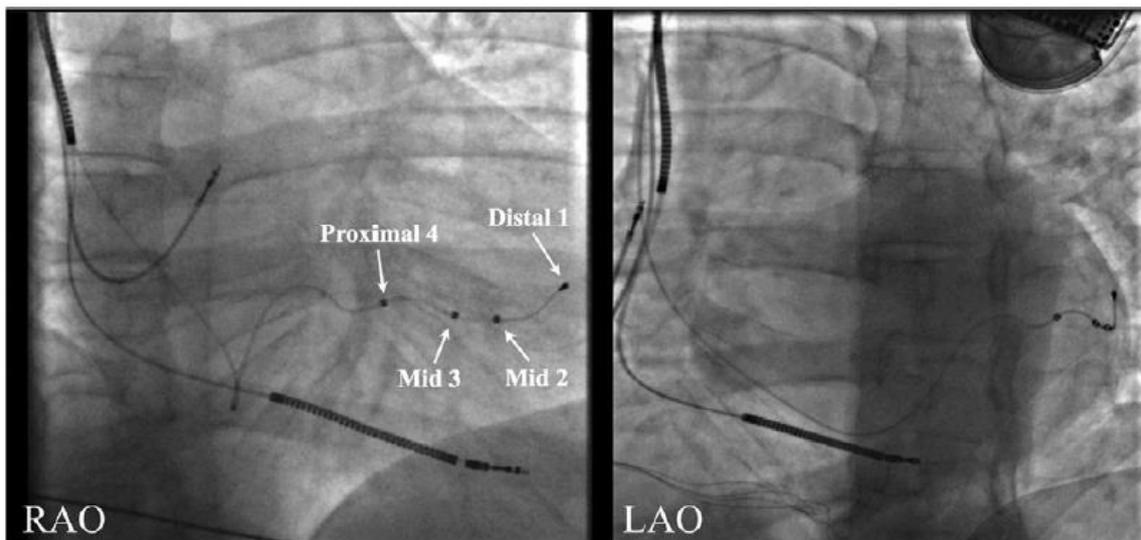


Figura 10 A - Fluoroscopie in RAO (sinistra) e LAO (destra) di una catetere quadripolare Quartet. I poli M2, M3 e P4 sono distanziati rispettivamente 20, 30 e 47 mm da D1 in punta. I 4 poli permettono 10 diverse configurazioni sfruttando anche il coil del ventricolo destro¹⁰⁴

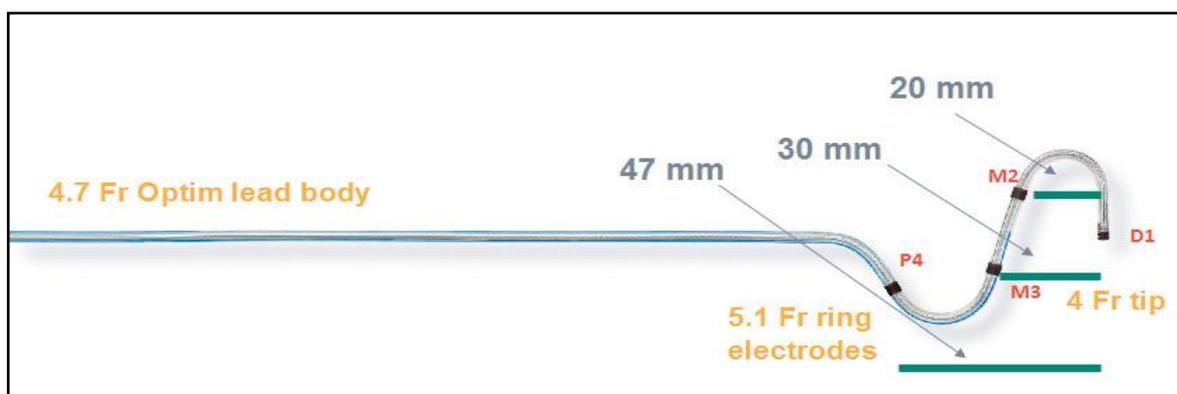


Figura 10 B – Caratteristiche tecniche del catetere quadri polare Quartet 1458 St Jude Medical

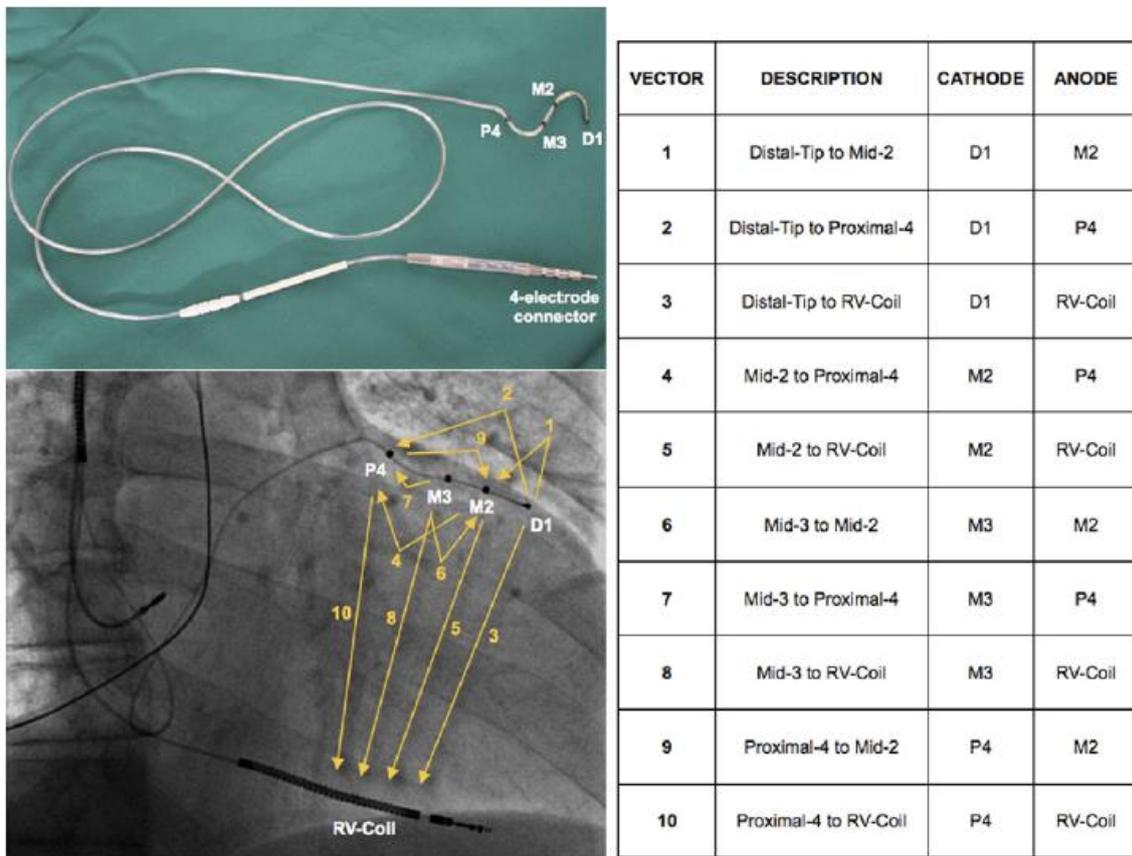


Figura 10 C – Catetere quadripolare Quartet 1458Q (St. Jude Medical, Sylmar, CA, USA). Come mostrato in figura, con questo quadripolare sono possibili 10 diverse configurazioni vettoriali combinando tra loro i quattro poli (D1, M2, M3, P4) e il coil ventricolare destro.¹⁰⁶

Diversi studi hanno confrontato la CRT con il sistema QUADRA munito di elettrocatetere sinistro quadripolare Quartet dimostrando che questo tipo di cateteri quadripolari hanno una alta percentuale di successo d'impianto (fino al 97%), determinano un miglioramento emodinamico e permettono di ridurre le complicanze peri-procedurali, con una bassa incidenza di PNS^{102, 104, 106, 107}

Un piccolo studio monocentrico di confronto tra sistema quadripolare e sistema bipolare¹⁰⁶ aveva mostrato che il sistema quadripolare presentava una minore incidenza di dislocazioni e una migliore gestione della PNS sia in acuto sia al FU a 3 mesi. Un altro piccolo studio monocentrico¹⁰⁸ mostrava rispetto al sistema tradizionale bipolare una migliore gestione delle soglie miocardiche e del frenico in acuto e nel FU. In questi 2 studi è stata evidenziata la superiorità del quadripolare vs. bipolare convenzionale, ma la numerosità della popolazione studiata era limitata. Un successivo ampio studio multicentrico su oltre 400 pazienti¹⁰⁹ ha confrontato il sistema CRT-D quadripolare Quartet (230 pazienti) vs il bipolare (188 pazienti)

con valutazione all'impianto e FU a 6 mesi. Il sistema quadripolare ha mostrato minori tempi di impianto e di fluoroscopia, con minore incidenza di PNS clinicamente rilevante (4,6% vs 14%), e minore fallimento dell'elettrocattetero sinistro (definito come qualsiasi anomalia che ha richiesto revisione chirurgica o cessazione della CRT, escludendo le infezioni), con netta evidenza di beneficio (failure quadripolare 2,7%, failure bipolare 8%, $p=0,02$). Inoltre il quadripolare ha permesso di risolvere in modo non invasivo tutte le PNS mediante la gestione delle varie configurazioni. Il risultato principale di questo studio è che la CRT con sistema quadripolare del ventricolo sinistro determina bassi tassi di dislocazione, bassa incidenza di stimolazione del nervo e ottima gestione della PNS quando questa si manifesta nel Follow up. La maggiore stabilità di questo tipo di catetere rispetto ai cateteri bipolari deriva dal fatto che, potendo scegliere su più configurazioni e più siti di stimolazione, è possibile spingere il catetere quadripolare più distalmente nel vaso (potendo poi gestire la migliore configurazione di stimolazione) rendendo così il catetere più stabile.

Behar e colleghi ¹⁰⁵ hanno pubblicato un ampio studio di registro su oltre 700 pazienti con CRT di 3 centri inglesi (357 con catetere quadripolare 1458Q Quartet St Jude e 360 con cateteri bipolari). In linea con i precedenti studi, rispetto ai bipolari i cateteri quadripolari hanno mostrato minori tempi di scopia, con soglie miocardiche e impedenze più basse. Nel corso di un FU medio di 28 mesi la PNS era più comune nel gruppo quadripolare (16.0% vs. 11.6%), ma è stata risolta in tutti i pazienti mediante riprogrammazione mentre nei cateteri bipolari la riprogrammazione ha risolto la PNS solo nel 60% dei casi (il restante 40% dei casi – ovvero 16 pazienti su 40- ha richiesto riposizionamento). La dislocazione del catetere sinistro era meno frequente nel gruppo quadripolare (1.7% vs 4.6%), così come la necessità di riposizionamento del catetere sinistro (2 vs 5,2%) e la mortalità totale (13.2% vs. 22.5%).

Altra questione da sottolineare all'interno del sistema quadripolare è la corretta spaziatura dei poli, argomento di fondamentale importanza per gli outcome clinici e la PNS. Come evidenziato dagli studi sul quadripolare Quartet ¹⁰⁴ (figura 11) il dipolo centrale M3-M2, che teoricamente sarebbe il dipolo ideale per la stimolazione per la sua spaziatura ridotta, veniva sfruttato solo nell'11% dei pazienti alla dimissione (la percentuale aumentava nel FU).

Table 3 Optimal pacing thresholds (<2.5 V at 0.5 ms) and final vector selection of the quadripolar lead

	PredischARGE (n = 150)		6 mo (n = 144)		12 mo (n = 104)		18 mo (n = 52)	
	Patients with capture threshold <2.5 V	Programmed as final vector	Patients with capture threshold <2.5 V	Programmed as final vector	Patients with capture threshold <2.5 V	Programmed as final vector	Patients with capture threshold <2.5 V	Programmed as final vector
D1-M2	115 (76.7%)	35%	102 (70.8%)	26%	78 (75.0%)	15%	38 (73.1%)	19%
D1-P4	118 (78.7%)	8%	104 (72.2%)	12%	82 (78.8%)	15%	35 (67.3%)	14%
D1-RV coil	134 (89.3%)	15%	124 (86.1%)	2%	85 (81.7%)	3%	44 (81.5%)	4%
M2-P4	104 (69.3%)	12%	94 (65.3%)	17%	74 (71.2%)	13%	36 (69.2%)	14%
M2-RV coil	110 (73.3%)	5%	119 (82.6%)	2%	82 (78.8%)	10%	44 (81.5%)	4%
M3-M2	96 (64.0%)	11%	77 (53.5%)	17%	54 (51.9%)	13%	36 (66.7%)	17%
M3-P4	94 (62.7%)	6%	67 (46.5%)	9%	52 (50.0%)	10%	28 (51.9%)	10%
M3-RV coil	104 (69.3%)	3%	104 (72.2%)	4%	63 (60.6%)	7%	31 (59.6%)	4%
P4-M2	75 (50.0%)	2%	60 (41.7%)	7%	48 (46.2%)	8%	23 (44.2%)	10%
P4-RV coil	91 (60.7%)	3%	82 (56.9%)	4%	52 (50.0%)	6%	25 (48.1%)	4%

Figura 11 – Soglie di stimolazione e selezione della configurazione vettoriale dei cateteri quadripolari Quartet 1458Q, St Jude Medical/Abbott ¹⁰⁴

Biffi et al ¹¹⁰ hanno sperimentato su modelli canini la spaziatura migliore tra i poli, dimostrando che la soglia del nervo frenico aumentava al ridursi della distanza del dipolo, senza interferire in alcun modo con le soglie di stimolazione. Questo studio ha dimostrato il razionale teorico per lo sviluppo di cateteri con ridotta distanza interelettrodo compresa tra 1 e 2 mm per migliorare la gestione della PNS sia all'impianto sia nel FU. Un catetere con una spaziatura breve centrale (dipolo corto) è stato pertanto sviluppato e realizzato all'interno di una struttura a quattro poli per massimizzare la stimolazione miocardica e minimizzare la PNS. È per questo che il catetere quadripolare sinistro Attain Performa (Medtronic) presenta caratteristiche diverse rispetto al Quartet St Jude Medical/Abbott, con una spaziatura di 21 mm sia tra primo e secondo polo sia tra terzo e quarto polo, e con una distanza ridotta di 1,3 mm tra il secondo e il terzo elettrodo (figura 12). La distanza ridotta tra il secondo e il terzo polo (definito bipolare corto) è realizzata per ridurre la percentuale di stimolazione del nervo frenico mantenendo buone soglie di stimolazione del miocardio, come evidenziato dai risultati di un ampio studio multicentrico ¹¹¹ su oltre 1000 pazienti riportati in figura 14. Questo catetere permette 16 diverse configurazioni vettoriali e presenta il rilascio graduale di steroide da ognuno dei 4 elettrodi e ciò permette di mantenere migliori soglie miocardiche nel follow up ¹¹¹.

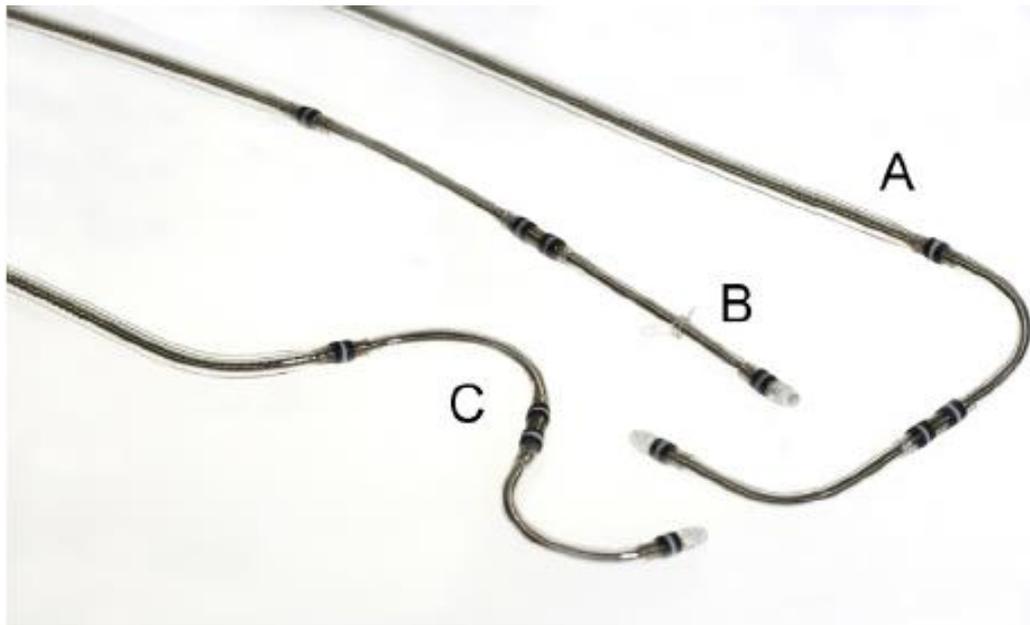


Figura 12 – Catetere quadripolare Attain Performa (Medtronic Inc, Minneapolis, USA). (A)Modello 4298 con elettrodo curvo, (B) modello 4398 con elettrodo diritto; (C) model4598 con forma a “S” .

Il catetere presenta una spaziatura di 21 mm tra primo e secondo polo e tra terzo e quarto elettrodo, e con una distanza ridotta a 1,3 mm tra il secondo e il terzo elettrodo. La distanza ridotta tra il secondo e il terzo polo (definito bipolare corto) è stato progettato per ridurre la % di stimolazione del nervo frenico mantenendo buone soglie di stimolazione del miocardio¹¹⁰. Questo catetere permette 16 diverse configurazioni vettoriali¹¹¹.

Lo studio CRT relativo al catetere sinistro Attain Performa¹¹¹ ha analizzato 1097 pazienti dimostrando una elevata percentuale di successo di impianto (97,6%) con basse soglie miocardiche di cattura all'impianto pari a $1,2 \pm 0,9$ V. Tutti i parametri si mantenevano stabili durante il follow up: la soglia di cattura miocardica media a 6 mesi dall'impianto era di $1,1 \pm 0,8$ V, e il 94,4% dei pazienti presentava soglia di cattura miocardica inferiore o uguale a 2,5 V (la soglia al follow up variava da 0,1 a 2,6 V per tutte le 16 configurazioni). Questi ottimi risultati di soglia miocardica sono del tutto comparabili a quelli ottenuti altri cateteri unipolari e bipolari^{69, 112} e sono superiori a quelli ottenuti con altri cateteri quadripolari dove vettori non standard presentano soglie medie anche maggiori di 3 V¹¹³: questi buoni risultati nel corso del follow up sono diretta conseguenza del rilascio progressivo di steroide che contribuisce a mantenere basse soglie anche al follow up.

Le dislocazioni del catetere quadripolare a 6 mesi erano basse, pari all'1,4%, con una PNS del 7,2% gestito nella maggioranza dei casi non invasivamente riprogrammando la configurazione (97% dei casi). Al FU è stato necessario eseguire riposizionamento chirurgico dell'elettrocattetero sinistro solo in 3 pazienti (0,3%). Alla luce di questi dati, il profilo di

sicurezza dell'Attain Performa appare migliore se confrontato con i dati di Tomassoni e colleghi¹⁰² che hanno arruolato 170 pazienti con catetere quadripolare Quartet e dopo FU medio di 4,7 mesi hanno mostrato PNS nel 13,5%, con dislocazione nel 3,5%.

Nello studio sul quadripolare Attain Performa ¹¹¹ la percentuale di PNS a 8 V è risultata significativamente inferiore con la configurazione LV2-LV3 e LV3-LV2 (bipolare breve) (Figura 13), la mortalità per tutte le cause era del 4,5% (di cui il 56% di origine cardiaca). In sintesi questo ampio studio multicentrico ha dimostrato alta percentuale di successo all'impianto, bassa incidenza di complicanze correlate al catetere, con basse soglie di stimolazione miocardica all'impianto e al FU, con una incidenza di PNS al FU relativamente bassa, e in quasi tutti i casi gestibile non invasivamente mediante riprogrammazione.

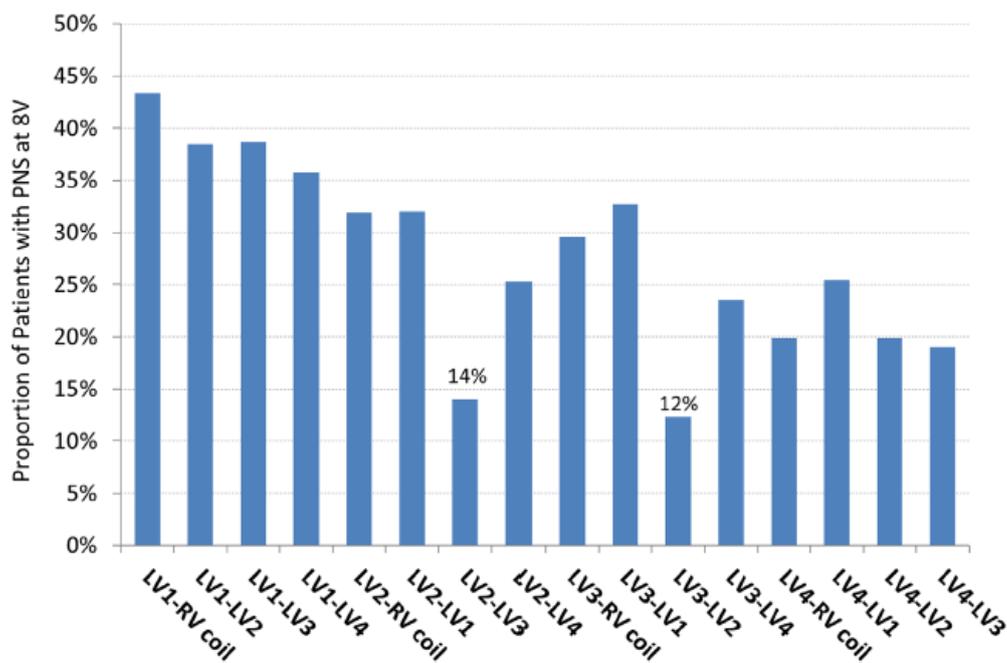


Figura 13 – Rating del PNS a 8 V è significativamente inferiore con la configurazione LV2-LV3 e LV3-LV2 (bipolare breve)¹¹¹

Un altro tipo di catetere quadripolare per il ventricolo sinistro disponibile è l'Acuity X4 (Boston Scientific) con 3 diversi modelli (Spiral L, Spiral S e Spiral Straight) da scegliere in base all'anatomia del collaterale venoso, con spaziature differenti in funzione del modello (Figure 14 A e 14 B). Il catetere permette 17 diverse configurazioni vettoriali di pacing.

Infine, il catetere quadripolare Sentus OTW QP (Biotronik) riportato in figura 15 A (modello L, ricurvo) e 15 B (modello rettilineo con curvatura finale). Anche questo tipo di catetere è a rilascio di steroide: infatti dispone di un anello di steroide sotto forma di guarnizione in gomma siliconica. La distanza tra l'elettrodo in punta distale e il secondo polo è 21 mm, tra il 2° e il 3° dipolo 20 mm, tra il 3° e il 4° dipolo 20 mm.

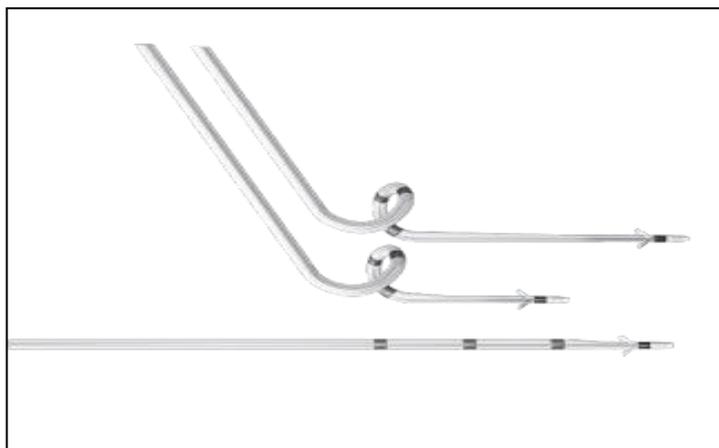


Figura 14 - A - Cateteri quadripolari sinistri Acuity X4 (Boston Scientific): modello Spiral L (immagine sopra), modello Spiral S (immagine intermedia), modello Spiral Straight (immagine sotto) da scegliere in base all'anatomia del collaterale venoso, con spaziature differenti in funzione del modello. Il corpo del catetere è di 5,2 F (1,7 mm). Permette 17 diverse configurazioni vettoriali di pacing.

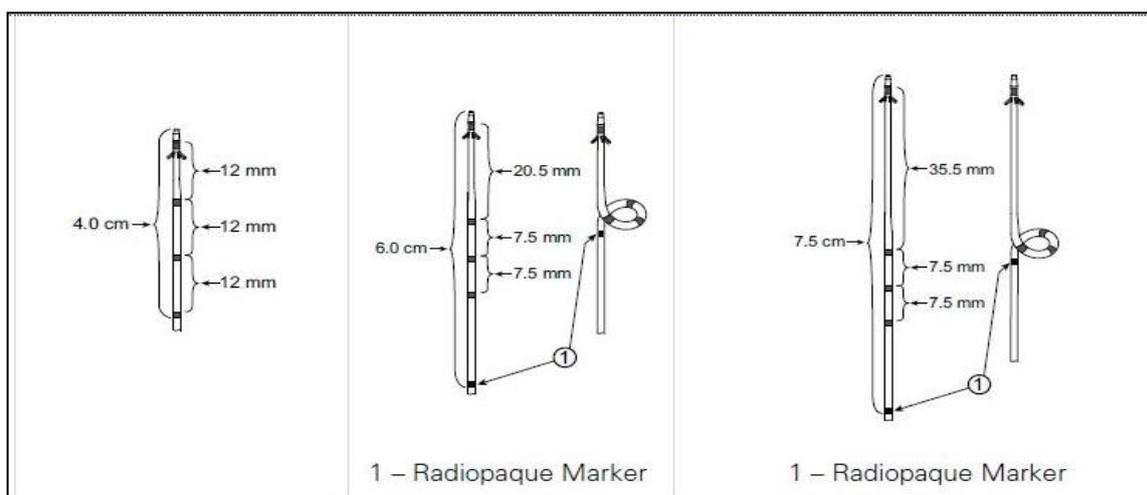


Figura 14 - B – Caratteristiche tecniche e spaziature tra i poli nei diversi modelli di cateteri Acuity X4: Spiral Straight a sinistra, Spiral S al centro e Spiral L a destra (Boston Scientific).

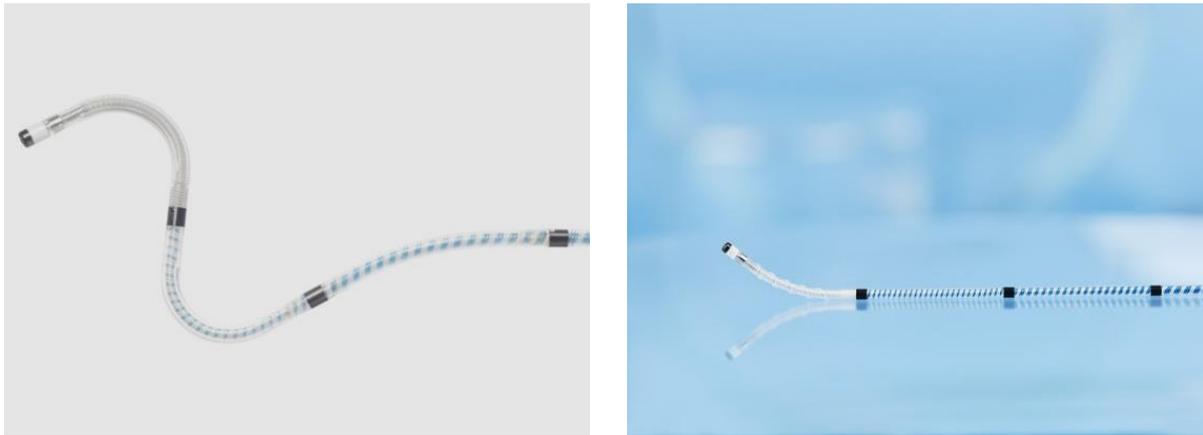


Figura 15 A e 15 B - Catetere quadripolare Sentus OTW QP (Biotronik) modello L (ricurvo, figura a sinistra) e modello S (rettilineo con curvatura finale, figura a destra)

In conclusione, i cateteri quadripolari sinistri si sono dimostrati efficaci e sicuri, mostrando alta percentuale di successo di impianto, soglie miocardiche basse (longevità favorevole), minore incidenza di reintervento per dislocazione del catetere, con una gestione della PNS nettamente migliore rispetto ai bipolari per il maggior numero di configurazioni vettoriali possibili. I cateteri quadripolari sono dunque pressoché risolutivi nell'annullamento della PNS assicurando al contempo basse soglie di stimolazione, ma non hanno però risolto il grande problema della dislocazione e del reintervento per riposizionamento del catetere sinistro. Tali complicanze presentano una incidenza tutt'altro che trascurabile al FU, con necessità di reintervento nel 2% dei casi¹⁰⁵ e incidenza di dislocazione dell'elettrocattetere che varia dall'1,7%¹⁰⁵ al 2,7%^{104, 109} per il catetere Quartet, mentre il catetere Performa ha mostrato una più bassa incidenza di dislocazione (1,4%) e una minore necessità di riposizionamento per PNS (0,3%)¹¹¹.

Per ridurre le complicanze relative alla dislocazione nel corso del FU, già nel 2008 era stato introdotto un elettrocattetere sinistro a fissazione attiva chiamato Attain Starfix (modello 4195, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Questo catetere unipolare di 5 Fr presenta un meccanismo a fissazione attiva con una struttura estensibile costruita per dispiegarsi ed ancorarsi attivamente alla vena (figura 16). Uno studio¹¹⁴ di qualche anno fa ha analizzato oltre 670 pazienti con CRT, di cui 82 hanno presentato dislocazione dell'elettrocattetere sinistro o necessità di revisione/riposizionamento chirurgico del catetere, motivo per cui sono stati reimpiantati con il catetere sinistro a fissazione attiva Attain Starfix. Lo studio ha riportato una percentuale di successo di impianto non propriamente elevata (90%), evidenziando nel

complesso buoni parametri elettrici e una buona stabilità del catetere all’impianto e durante FU, dimostrando che il catetere Starfix è una valida alternativa in particolare in caso di dislocazione dell’elettrocattetero sinistro “passivo” o in caso di anatomia venosa sfavorevole e suscettibile di dislocazione. Anche un più ampio studio multicentrico ha valutato la performance di questo catetere, analizzando 440 pazienti con CRT con un FU medio di 23 mesi. La soglia di stimolazione miocardica media all’impianto era 1,3 V ed è rimasta stabile al FU, con parametri di soglia miocardica stabili per tutta la durata del FU. La presenza di una PNS clinicamente significativa era presente in 47/408 pazienti (11,5%), e durante il FU nel 2,5% dei pazienti la PNS ha richiesto reintervento (2,5%) mentre il tasso di dislocazione del catetere era pari allo 0,7%¹¹³.

Come mostrato da un’ampia analisi sui cateteri Medtronic su oltre 1300 pazienti con FU medio di 15 mesi¹¹⁵, il catetere unipolare Starfix 4195 ha presentato nel FU una rilevante quota di PNS (15,3% vs valori intorno all’11-12% della maggior parte degli altri cateteri) e di complicanze maggiori relative alla PNS con necessità di disattivazione della CRT o reintervento (2,8% vs incidenza di circa l’1% della maggior parte degli altri cateteri testati). In questa analisi l’incidenza di PNS era significativamente correlata al sito di stimolazione del ventricolo sinistro e all’assenza di programmabilità del catodo. È soprattutto per questo motivo che il catetere 4195 Starfix, che è unipolare e non prevede programmabilità del catodo, ha presentato outcome di PNS peggiori rispetto ai bipolari. Un’ulteriore problematica di questo catetere era l’enorme difficoltà nelle estrazioni. Ad oggi, è un catetere superato.



Figura 16 – Elettrocattetero Attain Starfix, modello 4195, Medtronic. A sinistra la struttura estensibile è retratta, al centro e a destra il meccanismo diviene estensibile per ancorarsi alla parete dei vasi venosi.

Una importante evoluzione dello Starfix è il catetere ventricolare sinistro a fissazione attiva Attain Stability 20066 (Medtronic Inc.), un catetere bipolare di 4 French con eluizione di steroide munito di una piccola elica esposta che – dopo il corretto posizionamento del catetere nella vena target – può essere avvitata e fissata stabilmente alla parete venosa ruotando più volte il catetere con almeno 5 giri in senso orario. Il catetere Attain Stability presenta due poli (punta e anello) distanziati 21 mm, con l’elica posizionata più prossimalmente, a 15 mm dall’anello (figure 17 e 18). Per testare la corretta fissazione dell’elica è consigliato eseguire un test di leggera trazione e un test di spinta in senso distale del catetere per verificare l’effettivo avvitamento. Sono possibili 6 configurazioni vettoriali (puntaLV-anelloLV; anelloLV-puntaLV, puntaLV-coil, anelloLV-coil, puntaLV-cassa, anelloLV-cassa), che possono arrivare fino a 8 in presenza di anello nel catetere ventricolare destro (puntaLV-anelloRV, anelloLV-anelloRV).

Un piccolo trial multicentrico su 40 pazienti con CRT ¹¹⁶ ha mostrato un’elevata percentuale di successo nel posizionamento del catetere nel sito target predeterminato (95%). L’Attain Stability ha evidenziato buoni parametri elettrici sia all’impianto sia al FU, in assenza di dislocazioni a 12 mesi. Nell’impianto dei cateteri sinistri tradizionali (bipolari) la dislocazione avviene nel 3-10% degli impianti ^{45, 46, 112, 117} e gli studi relativi ai cateteri quadripolari ^{102, 104}, pur mostrando una riduzione delle dislocazioni rispetto ai cateteri bipolari tradizionali per effetto dell’incuneamento distale del catetere seguito da stimolazione medio-basale, evidenziano che la dislocazione del catetere sinistro resta un problema in una quota non trascurabile di pazienti, pari al 2-4% ^{105, 109, 111}. Inoltre, in caso di instabilità del catetere nel sito target è possibile posizionare il catetere quadripolare in una sede non ideale per la stimolazione al fine di prevenire la dislocazione, ma questa strategia può determinare una risposta non ottimale alla CRT³¹.

I fattori che normalmente favoriscono la dislocazione sono molteplici:

1. Origine lineare o ortogonale del seno coronarico
2. Assenza di tortuosità all'ingresso del seno coronarico o del vaso collaterale
3. Assenza di vasi collaterali di primo e secondo ordine dove inserire per almeno 20 mm la punta del catetere

È stato studiato l’uso off-label di stent vascolari posizionati in seno coronarico per stabilizzare il catetere comprimendolo contro la parete venosa^{115, 118} ma questo approccio, oltre che essere off-label, aumenta la complessità della procedura. Il catetere Attain Stability è stato specificatamente progettato per una fissazione attiva alla parete venosa coronarica, ed è

potenzialmente in grado di risolvere queste importanti problematiche di instabilità presenti sia all'impianto sia soprattutto al follow up, quando il ventricolo cambia le sue dimensioni in caso di rimodellamento inverso.

Il catetere Attain stability determina una fissazione attiva attraverso l'avvitamento dell'elica nella parete della vena seno coronarico, senza evidenza di traumi vascolari o complicanze¹¹⁶. In caso di posizionamento non soddisfacente durante l'impianto, l'elica può essere facilmente svitata e il catetere può essere riposizionato e ri-avvitato in un altro sito.

In base ai primi rilievi clinici disponibili¹¹⁶, questa nuova tipologia di catetere a fissazione attiva può determinare importanti conseguenze pratiche:

1. impianto del catetere nella vena target anche in caso di anatomia venosa sfavorevole, con possibilità di riposizionamento in caso di sito sfavorevole
2. attraverso la fissazione attiva permette un più agevole posizionamento del sito target di stimolazione (quello con maggior ritardo elettromeccanico) senza dovere dipendere dall'anatomia venosa e dalla relativa instabilità del catetere che ne può derivare
3. garantisce la stabilità del catetere, con netta riduzione di dislocazioni al FU.

Nello studio sperimentale la quota di cateteri a fissazione attiva impiantati è risultata bassa (essendo l'ultimo catetere entrato nel mercato), pertanto questo tipo di catetere non è stato incluso nella casistica raccolta per l'analisi di confronto tra i cateteri sinistri.

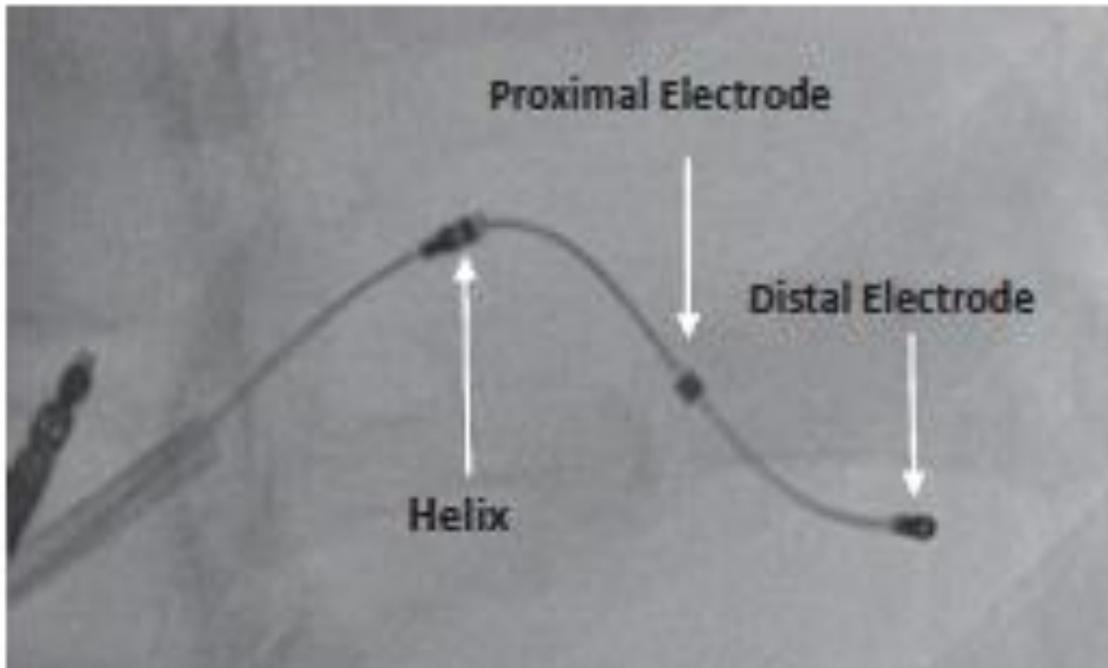


Figura 17 - Immagine fluoroscopia del catetere bipolare sinistro a fissazione attiva Attain Stability modello 20066 (Medtronic Inc.), 4 F, con elica a fissazione attiva (“Helix”) posizionato prima dell’elettrodo prossimale (“proximal electrode”). Il catetere Attain stability quando si trova all’interno della vena target viene ruotato in senso orario in modo da fare fuoriuscire completamente la vite e avvitarlo alla parete venosa.

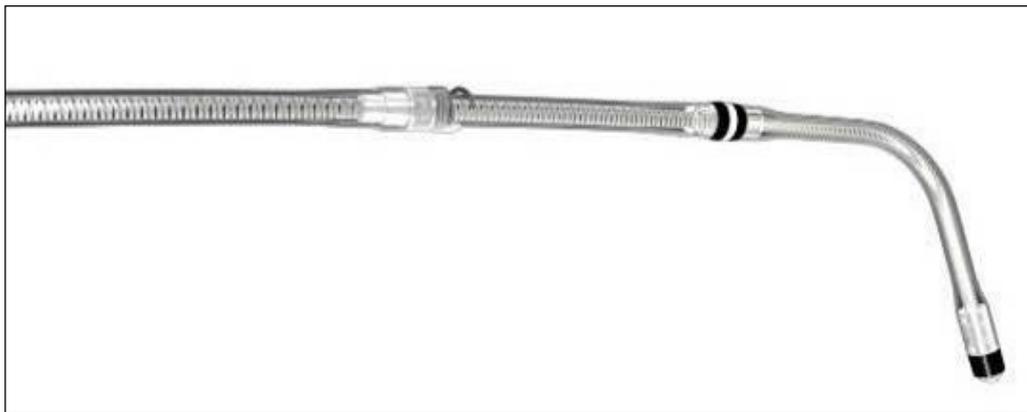


Figura 18 - Elettrocaterere bipolare a fissazione attiva Attain Stability 20066. I due poli distali (punta e anello) sono distanziati 21 mm, l’elica è posizionata più prossimalmente, a 15 mm dall’anello

2 – STUDIO SPERIMENTALE:

**CONFRONTO TRA ELETTROCATETERI BIPOLARI E
ELETTROCATETERI QUADRIPOLARI NELLA TERAPIA DI
RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: EFFICACIA E PROFILO DI
SICUREZZA NELLA STIMOLAZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO**

ABSTRACT

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DELIVERED WITH BIPOLAR VERSUS QUADRIPOlar LEADS: CLINICAL OUTCOMES AND SAFETY IN A LONG-TERM FOLLOW UP COMPARISON

BACKGROUND: Cardiac resynchronization therapy (CRT) using quadripolar left ventricular (LV) leads provides more pacing vectors compared to bipolar leads, with more stable lead positioning, better management of phrenic nerve stimulation (PNS) and improved pacing parameters

METHODS: 106 consecutive patients with CRT-D indications were implanted with bipolar (66) or quadripolar (40) LV leads. Three primary endpoints were analyzed: 1- echocardiographic reverse remodeling (ERR), 2-freedom from LV lead failure (displacement/CRT termination), 3-freedom from composite adverse events (CAE) resulting in overall mortality, hospitalization due to heart failure or LV-lead revision/displacement, CRT termination, clinically relevant PNS, LV pacing threshold >2 V or safety margin <2 V. We evaluated 3 secondary endpoints: 1-composite clinical outcome (cardiovascular mortality, hospitalization due to heart failure/LV-lead revision), 2-clinically relevant PNS, 3-LV lead performance (LV pacing threshold and safety margin at implantation and FU)

RESULTS: Baseline characteristics of both groups were similar. No differences were found in ERR between bipolar and quadripolar leads (respectively 55,7 vs 64,1%) and in LV lead failure (12,1 vs 5%). Over a FU of 28,6 CAE in quadripolar group were almost halved in comparison to CAE occurred in bipolar group (35 vs 62,1% p=0,04). The NNT to avoid any CAE was 5. There was no difference in composite clinical outcome (33,3 vs 27,5%) and in clinically relevant PNS (15,2 vs 10 %) between bipolar and quadripolar leads. Conversely, quadripolar leads showed significantly better performances in LV threshold both at implantation (1,3 vs 1,1 V p=0,03) and in FU (1,6 vs 1,2 V p=0,002) compared to bipolar leads, with higher safety margin both at implantation (3,3 vs 4,6 V, p=0,0007) and in FU (3 vs 4,4 V p=0,0001)

CONCLUSION: Quadripolar leads achieved similar CRT clinical outcome, similar LV-lead failure and similar ERR as bipolar LV leads, but quadripolar leads group showed almost halved CAE and significantly better electrical performance

CONFRONTO TRA ELETTROCATETERI BIPOLARI E ELETTROCATETERI QUADRIPOLARI NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA NELLA STIMOLAZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

BACKGROUND: La CRT mediante elettrocaterere quadripolare in ventricolo sinistro (VS) permette un maggior numero di configurazioni rispetto ai cateteri bipolari, garantendo maggiore stabilità, minore stimolazione del nervo frenico (PNS) e migliori parametri elettrici di stimolazione.

METODI: 106 pazienti con indicazioni CRT-D sono stati consecutivamente impiantati con catetere LV bipolare (66) o quadripolare (40). Sono stati analizzati tre endpoint primari: 1- reverse remodeling (RR) ecocardiografico; 2- libertà da “failure” del catetere VS (dislocazione/disattivazione CRT); 3- libertà da ogni evento avverso (OEA) comprendente mortalità totale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco/revisione catetere VS, dislocazione catetere VS, disattivazione CRT, PNS, soglia di stimolazione $VS > 2$ V o margine di sicurezza < 2 V. Come endpoint secondari sono stati analizzati: 1-outcome clinico composito (mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o revisione elettrocaterere), 2-PNS clinicamente rilevante, 3-performance elettriche (soglia di stimolazione VS, margine di sicurezza).

RISULTATI: Le caratteristiche basali dei 2 gruppi erano sovrapponibili. Tra bipolari e quadripolari non sussistevano differenze nel RR (rispettivamente 55,7 vs 64,1%) e nel failure-LV (12,1 vs 5%). Dopo un FU di 28,6 mesi, l'incidenza di OEA nel gruppo quadripolare era quasi dimezzata rispetto ai bipolari (35 vs 62,1%, $p=0,04$), con Number-Needed-to-Treat (NNT) di 5 per evitare OEA. Nei 2 gruppi (rispettivamente bipolari vs quadripolari) non sono state rilevate differenze nell'outcome clinico composito (33,3 vs 27,5%) e nel PNS (15,2 vs 10%). Gli elettrocatereri quadripolari hanno mostrato performance elettriche migliori, presentando minore soglia all'impianto (1,3 vs 1,1 V, $p=0,03$) e nel FU (1,6 vs 1,2 V, $p=0,002$) e mostrando maggiore margine di sicurezza all'impianto (3,3 vs 4,6 V, $p=0,0007$) e nel FU (3 vs 4,4 V, $p=0,0001$).

CONCLUSIONE: I cateteri quadripolari hanno riportato outcome clinici simili ai cateteri bipolari, mostrando sovrapponibile failure del catetere e analogo reverse remodeling. D'altra parte il gruppo quadripolare ha riportato un'incidenza di OEA quasi dimezzata con performance elettriche significativamente migliori.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy (CRT), Bipolar and Quadripolar left ventricular lead, Phrenic nerve stimulation, safety margin, Pacing threshold, Heart Failure

2.1 - INTRODUZIONE E SCOPO

Il posizionamento del catetere sinistro è fondamentale per il successo clinico della CRT ^{37, 53, 94, 95, 119}. Gli elementi che maggiormente condizionano la sede target di stimolazione, che di norma è la zona con il maggior ritardo elettromeccanico, sono l'anatomia venosa coronarica, la PNS ^{6, 101, 102, 115} e la stabilità del catetere nella vena target. ^{69, 99}

Nel loro insieme questi elementi possono spiegare la mancata risposta alla CRT in una quota che può raggiungere il 10-12% dei pazienti con elettrocateri sinistri unipolari o bipolari ^{103, 120}. Negli ultimi anni diversi studi hanno confermato che la CRT con cateteri sinistri quadripolari è associata ad una alta realizzazione di impianto (superiore al 96-98%) ^{105, 111}, bassa incidenza di dislocazioni (1-4%) ^{102-105, 109, 111} e percentuale di PNS relativamente bassa, e comunque con buona capacità di gestire la PNS e il rialzo di soglia con le varie configurazioni di pacing fornite dal sistema quadripolare ^{102, 104-107, 109, 111, 121}

I cateteri quadripolari, rispetto ai tradizionali cateteri unipolari o bipolari, prevedono un ampio numero di configurazioni (da 10 a 17), permettendo di scegliere la migliore in termini di stimolazione miocardica e gestione del nervo frenico al FU. Inoltre, hanno dimostrato una migliore stabilità consentendo il posizionamento del catetere in sede medio-apicale per garantire maggiore stabilità, a cui si associa una stimolazione più prossimale (medio-basale) per garantire un maggiore rimodellamento inverso del ventricolo ^{104, 105, 109, 111}.

Questo progetto di ricerca analizza le problematiche e le possibili soluzioni relative a numerosi punti cruciali per la CRT: l'ottimale posizione del catetere sinistro in seno coronarico, la stabilità del catetere nel corso del follow up, la capacità di gestione del rialzo delle soglie miocardiche e della stimolazione diaframmatica.

La gestione combinata di questi fattori clinici e tecnologici rappresenta oggi una delle sfide più complesse e stimolanti nell'ambito della cardiostimolazione.

Partendo da questi presupposti e alla luce dell'innovazione tecnologica rappresentata dai cateteri sinistri quadripolari, lo scopo principale di questo studio è quello di confrontare tra loro i cateteri tradizionali bipolari con i cateteri quadripolari in tre ambiti: l'efficacia clinica (mortalità e ospedalizzazione per scompenso cardiaco), l'efficacia di risposta alla CRT (reverse remodeling ecocardiografico) e il profilo di sicurezza (dislocazioni e reimpianto del catetere sinistro, disattivazione della CRT, gestione delle soglie miocardiche e della stimolazione del nervo frenico). Gli obiettivi secondari dello studio analizzano la capacità della riprogrammazione vettoriale nel prevenire la PNS e il rialzo delle soglie miocardiche e valutano tutti gli eventi avversi correlati all'elettro- catetere sinistro.

2.2 – MATERIALI E METODI

2.2.1 – Popolazione dei pazienti e caratteristiche dello studio.

In questo studio monocentrico osservazionale sono stati raccolti retrospettivamente i dati di tutti i pazienti con scompenso cardiaco sottoposti consecutivamente a impianto di ICD biventricolare presso la Cardiologia dell'Ospedale Bufalini di Cesena dal 1 gennaio 2012 al 1 giugno 2017.

Sono stati inclusi sia pazienti con impianto de novo, sia pazienti con up-grading da PM/ICD a CRT-D (Terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore) . La totalità dei pazienti presentava indicazione alla CRT-D in accordo con le attuali linee guida europee ESC⁴.

La decisione di impiantare u catetere bipolare o uno quadripolare era a unica discrezione dell'operatore elettrofisiologo che eseguiva l'impianto. Prima dell'impianto sono state raccolte le informazioni anagrafiche e cliniche dei pazienti; tutti i pazienti sono stati sottoposti a ECG a 12 derivazioni, valutazione clinica, identificazione della classe funzionale NYHA, esame ecocardiografico basale. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per l'impianto.

2.2.2 - Tipo di catetere e procedura di impianto.

Dopo il raggiungimento del seno coronarico e l'esecuzione della venografia è stato identificato l'albero venoso, identificando una o più vene target per l'impianto.

La vena target era di norma identificata nella collaterale laterale o postero-laterale^{6, 90} e l'elettrocattetero sinistro è stato impiantato a discrezione dell'operatore nella migliore posizione anatomica disponibile in relazione all'anatomia venosa, in base al massimo ritardo elettrico rilevato e in funzione delle soglie miocardiche di stimolazione, dell'assenza di PNS e della stabilità del catetere nel vaso.

Quando un paziente presentava più di una vena che attraversava il sito target di stimolazione (STS), la scelta del STS era fatta in funzione del Q-LV e alla luce del rischio di dislocazione basato sull'anatomia venosa. La PNS è stata valutata sistematicamente all'impianto alla massima potenza di uscita (8V @ 0,4 ms) in tutte le configurazioni disponibili.

La posizione finale dell'elettrocattetero sinistro è stata valutata mediante fluoroscopia in proiezione obliqua destra (RAO 30°) e obliqua sinistra (LAO 30° o 45°).

Nel gruppo dei cateteri bipolari, sono stati impiantati cateteri bipolari Medtronic (catetere bipolare Attain Ability 4194, Attain Ability 4196, Atain Ability 4296, con distanza inter-elettrodica di 21 mm), St Jude Medical/Abbott (catetere bipolare QuickFlex 1258T, con

distanza tra i 2 poli di 20 mm), Sorin/MicroPort (catetere bipolare Celerity Pilot, catetere bipolare Celerity 2D), Biotronik (catetere bipolare Corox OTW BP, catetere bipolare Sentus OTW BP, distanza interelettrodica di 21 mm), Boston Scientific (catetere Easytrak 3 mod 4548), con un massimo di 4 possibili configurazioni vettoriali (punta LV-anello LV, punta LV-coil RV, anello LV-coil RV, anello LV-punta LV).

Nel gruppo dei cateteri quadripolari, sono stati impiantati quadripolari St. Jude Medical/Abbott (catetere quadripolare Quartet modello 1458Q, modello 1456Q e modello 1457Q), Medtronic (catetere quadripolare Attain Performa modello 4298, modello 4598 e modello 4398), Boston Scientific (catetere quadripolare Acuity X4 modello modello *spiral S* 4674, modello *spiral L* 4677), Biotronik (catetere quadripolare Sentus OTW QP modello S e modello L). Il catetere quadripolare Quartet 1458Q (St. Jude Medical/Abbott) presenta una spaziatura tra gli elettrodi specifica, con i tre poli M2, M3 e P4 che sono posizionati rispettivamente a 20, 30 e 47 mm dalla punta (D1) (Figura 10-A). Questo quadripolare permette 10 possibili diverse configurazioni, 14 se si considera anche la cassa. Il catetere quadripolare Attain Performa (Medtronic) presenta una spaziatura di 21 mm tra primo (LV1) e secondo polo (LV2), di 21 mm tra terzo (LV3) e quarto polo (LV4), e con una distanza ridotta a 1,3 mm tra il LV2 e LV3, con 16 diverse configurazioni possibili (figura 10 B e 10 C). Il catetere Acuity X4 L ha una spaziatura asimmetrica (35,5 mm tra polo più distale e secondo polo, 7,5 mm tra secondo e terzo polo, 7,5 mm tra terzo e quarto polo) e permette 17 diverse configurazioni vettoriali (figura 14 A e 14 B). Il catetere quadripolare Sentus OTW QP (Biotronik) presenta una distanza tra l'elettrodo distale e il secondo polo di 21 mm, tra il 2° e il 3° dipolo di 20 mm, tra il 3° e il 4° dipolo di 20 mm.

2.2.3 - Definizione del sito target di stimolazione (STS). La procedura di impianto è stata eseguita da elettrofisiologi con almeno 5 anni di esperienza nell'impiantistica, con primo operatore con almeno 15 anni di esperienza nell'impiantistica di device. Gli accessi erano mediante via cefalica e succlavia. Il STS è valutato o prima dell'impianto (posizionamento empirico postero-laterale/laterale o guidato dall'imaging – generalmente ecocardiografico- per evitare zone fibrotiche) o durante l'impianto alla ricerca della zona con il massimo ritardo elettrico (Q-LV) misurato per ogni polo di stimolazione del catetere ventricolare sinistro in ogni vena collaterale del seno coronarico^{91, 92}. Le aree cicatriziali rilevate mediante ecocardiografia, scintigrafia miocardica, RM cardiaca o mappaggio dei voltaggi in corso di misurazione del ritardo elettrico (Q-LV) andrebbero accuratamente evitate per prevenire la

mancata risposta alla CRT garantire una stimolazione adeguata da tessuto miocardico vitale, perché la stimolazione delle aree cicatriziali è associata con peggiori outcome e maggiore mortalità per scompenso cardiaco^{36, 119, 122-124}. Nel nostro studio, data l'impossibilità di eseguire speckle tracking e RM pre-procedurale, abbiamo sfruttato –oltre al target empirico di sede target laterale/posterolaterale- l'ecocardiografia tradizionale (evitando le zone ipo/acinetiche segnalate all'ecocardiografia) e la misurazione intraprocedurale del Q-LV.

Data l'eterogeneità di questi metodi, il STS è stato definito come l'area di 2 cm di raggio attorno al punto target di pacing dichiarato del medico che impiantava il catetere alla proiezione 30° OAD. Durante la procedura sono stati registrati i venogrammi del seno coronarico in proiezione OAD 30° e OAS 30°-45°, e dopo la visione dei collaterali venosi il medico che impiantava dichiarava la vena target da utilizzare per raggiungere il STS (empiricamente), e quando si evidenziavano più vasi idonei veniva eventualmente misurato il massimo ritardo elettrico Q-LV per scegliere il STS.

Quando si utilizzava il metodo Q-LV, il STS veniva scelto analizzando –quando possibile- tutte le vene effettivamente accessibili al catetere e selezionando la zona di miocardio con il maggiore ritardo elettrico (solo le vene con una ratio Q-LV/durata QRS > 0.7 erano considerate per l'impianto), con esecuzione intraprocedurale di ottimizzazione degli intervalli AV e VV (ECG-guidata o secondo gli algoritmi specifici del device, quando presenti). Al termine dell'impianto, si registrava il posizionamento dei cateteri (in proiezione OAD e OAS) e si valutavano le soglie miocardiche e le soglie di stimolazione del nervo frenico del catetere sinistro in tutte le configurazioni possibili.

All'impianto e prima della dimissione sono state valutate in tutti i pazienti eventuali complicanze periprocedurali, la PNS con le relative soglie in ogni configurazione possibile, le misure delle soglie miocardiche e delle impedenze in ogni configurazione possibile.

2.2.4 - Follow up

Il follow up clinico e dei parametri del dispositivo era previsto entro 1-2 mesi dall'impianto (nella quasi totalità dei casi avveniva con la rimozione dei punti entro 2 settimane dall'impianto), a 6 mesi dall'impianto e successivamente con visite ambulatoriali ogni 6 mesi (a cui si aggiungeva – quando disponibile- monitoraggio dei parametri mediante trasmissione remota ogni 3 mesi). I pazienti venivano visitati prima di tali scadenze in caso di eventi clinici acuti o problematiche relative al device che richiedevano l'anticipo della valutazione del paziente. Durante le visite di FU, oltre alla visita clinica si valutava:

- mortalità da ogni causa e mortalità cardiaca
- ospedalizzazione per scompenso cardiaco o visite ambulatoriali urgenti per scompenso cardiaco; ospedalizzazione per reintervento sul catetere sinistro (escluse le infezioni)
- identificazione della classe funzionale NYHA a 12 mesi
- corretto funzionamento della CRT e una soglia di stimolazione maggiore del 95%
- dislocazione dell'elettrocattetero sinistro, disattivazione della CRT
- soglie miocardiche di cattura, impedenze e soglie del nervo frenico del catetere ventricolare sinistro in tutte le configurazioni possibili, con particolare attenzione alla PNS clinicamente significativa, alla necessità di riprogrammazione vettoriale e al margine di sicurezza nella configurazione di stimolazione prescelta
- complicanze correlate al dispositivo, agli elettrocatteteri o alla procedura chirurgica

In aggiunta a queste valutazioni, la visita di FU a 6-9 (occasionalmente 12) mesi dall'impianto prevedeva l'esecuzione di ecocardiogramma, con particolare attenzione alla variazione dei volumi del ventricolo sinistro (LVEDV e LVESV) e alla variazioni della LVEF rispetto al pre-impianto. In accordo con la classificazione di Ypenburg²⁸, oramai consolidata e riproposta negli ultimi anni da tutti i grandi trial sulla CRT, sono stati definiti negative-responder i pazienti con aumento del LVESV, non-responder quelli con riduzione del LVESV dallo 0% al 14%, responder i pazienti con riduzione del LVESV dal 15% al 29%, super-responder i pazienti con riduzione del LVESV $\geq 30\%$.

Più in generale si definivano pazienti con reverse remodeling (reponder e super-responder) se all'ecocardiografia del FU a 6-9 mesi mostravano una riduzione del LVESV $\geq 15\%$. Eventuali ottimizzazioni farmacologiche erano lasciate alla discrezione del medico. In caso di PNS rilevata dal paziente e confermata dal medico come stimolazione diaframmatica sinistra, si valutava il paziente in diverse posizioni (clinostatismo, ortostatismo, paziente steso sul fianco). Il medico esaminatore, in base alle diverse caratteristiche dei parametri rilevati, riprogrammava a sua discrezione la migliore configurazione possibile per evitare la PNS e per garantire allo stesso tempo la migliore soglia di stimolazione miocardica, cercando di mantenere il STS.

2.2.5 – Endpoint dello studio.

Nell'analisi di confronto tra i 2 gruppi sono stati considerati tre endpoint primari: un endpoint di efficacia (ecocardiografico) e due endpoint di sicurezza: uno relativo al failure del catetere (endpoint tecnico) e uno relativo a tutti gli eventi avversi (composito tecnico e clinico).

- L'endpoint primario di efficacia confrontava la quota di pazienti con reverse remodeling ecocardiografico (riduzione del LVESV maggiore o uguale al 15%). La scelta di un endpoint primario ecocardiografico deriva dal fatto che nei pazienti con scompenso cardiaco il reverse remodeling correla direttamente con la mortalità e ospedalizzazione (eventi direttamente correlati all'efficacia della CRT), come mostrato da diversi studi^{28, 52}
- L'endpoint primario tecnico di sicurezza analizzava la "failure" del catetere sinistro ovvero disattivazione della CRT o dislocazione del catetere (in caso di dislocazione e conseguente disattivazione della CRT l'evento era contato una unica volta). La dislocazione del catetere è definita come almeno uno tra: 1-completa perdita di stimolazione miocardica (dislocazione maggiore); 2-evidenza di dislocazione alla radiografia del torace in 2 proiezioni (dislocazione maggiore); 3-significativo rialzo della soglia miocardica $> 2 V @0,4/0,5$ msec con associato aumento assoluto della soglia $>1 V$ rispetto all'impianto; 4-margine di sicurezza tra soglia miocardica e soglia del nervo frenico $< 2 V$ con riduzione del margine di sicurezza di almeno $1 V$ rispetto all'impianto. Sono esclusi i reimpianti del catetere sinistro dovuti a reinfezioni/endocardite.
- L'endpoint primario composito (tecnico e clinico) valutava tutti gli eventi clinici avversi e di tutti gli eventi avversi relativi al catetere: mortalità da tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per reimpianto del catetere, dislocazione, disattivazione della CRT, PNS clinicamente significativa, alte soglie miocardiche $>2 V @0,4/0,5$ msec o margine di sicurezza $< 2 V$

Analogamente, anche per gli endpoint secondari sono stati valutati sia i profili di efficacia sia i profili di sicurezza dell'elettrocattetero sinistro, sia endpoint compositi.

- impianto del catetere sinistro a livello della vena target con stimolazione all'impianto dal sito target di stimolazione (STS)
- endpoint clinico composito di morte da tutte le cause e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco
- endpoint composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o ospedalizzazione per reimpianto del catetere (l'evento ospedalizzazione per reimpianto non veniva valorizzato nel caso in cui il catetere si dislocasse nello stesso ricovero dell'impianto)

- PNS clinicamente significativo: occorrenza clinicamente rilevante della stimolazione del nervo frenico al FU (definita come almeno 2 episodi di stimolazione diaframmatica continuativa > 1 minuto o fastidio clinicamente rilevante espressi dal paziente nel corso del FU) e sua gestione mediante riprogrammazione.
- Confronto tra i 2 gruppi, sia all'impianto che al FU, delle soglie del catetere sinistro alla configurazione prescelta e del margine di sicurezza (differenza tra soglia miocardica e PNS) alla configurazione prescelta.
- Composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per reimpianto del catetere, dislocazione del catetere sinistro, disattivazione della CRT
- Composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per SC o reimpianto, dislocazione del catetere sinistro, disattivazione della CRT (CRT off), alta soglia >2 V o margine di sicurezza < 2 V
- Composito di tutti gli eventi clinici avversi e eventi tecnici non risolti: morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o reimpianto del catetere, dislocazione del catetere sinistro non risolta da riprogrammazione, disattivazione della CRT, alta soglia >2 V @0,4/0,5 msec o margine di sicurezza < 2 V non risolti da riprogrammazione; PNS clinicamente significativo non risolto

2.2.6 – Analisi statistica.

I dati ottenuti dall'analisi dei parametri clinici, strumentali ed elettrofisiologici della popolazione sono stati in seguito sottoposti ad analisi statistica. Sono state calcolate la media \pm deviazione standard delle variabili continue a distribuzione normale.

Per tali variabili, la significatività delle differenze fra i 2 gruppi individuati sulla base del catetere utilizzato per la stimolazione ventricolare sinistra (bipolare e quadripolare) è stata determinata mediante test t di Student.

Le variabili discrete sono state invece riportate come conteggi, di cui è stato calcolato il valore percentuale. I confronti dei 2 gruppi sono stati eseguiti mediante test Chi-quadrato.

Al fine di identificare i predittori di rimodellamento ventricolare inverso è stata effettuata una regressione logistica binaria multivariata, includendo le variabili significative all'analisi univariata ($p < 0.1$).

L'identificazione dei predittori indipendenti di mortalità o ospedalizzazione o risposta alla CRT sono stati ottenuti mediante regressione di Cox inserendo nel calcolo del modello multivariato le variabili che presentavano una significativa associazione all'analisi univariata.

Sono state costruite le curve di Kaplan-Meier relative agli endpoint primari e secondari relativamente ai 2 gruppi di pazienti, con valutazione della distribuzione mediante log-rank test.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software statistico Stata.14.2; valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

2.3 - RISULTATI

2.3.1 - Popolazione dei pazienti.

Sono stati raccolti i dati di impianto di ICD biventricolare per un totale di 107 pazienti consecutivi. In 1 paziente non è stato possibile eseguire l'impianto di CRT (sarebbe stato un catetere bipolare) per impossibilità a incannulare il seno coronarico: in questo paziente è stato impiantato un ICD bicamerale e non è pertanto stato incluso nelle successive analisi dello studio, non essendo stato possibile l'accesso in seno coronarico. Dei restanti 106 pazienti arruolati, su 66 è stato eseguito impianto di ICD biventricolare con elettrocatteter bipolare, su 40 con catetere quadripolare.

7 (10,6%) pazienti del gruppo bipolare e 3 (7,5%) pazienti del gruppo quadripolare erano stati precedentemente impiantati con PM bicamerale, 1 (1,5%) paziente del gruppo bipolare era precedentemente impiantato con ICD monocamerale; 1 (1,5%) paziente con dislocazione del catetere bipolare è stato poi reimpiantato con catetere quadripolare.

Le caratteristiche della popolazione dei 2 gruppi sono riportate in tabella 1-S.

L'età media della popolazione all'impianto era 70,2 anni (69,9 e 70,7 anni rispettivamente nel gruppo bipolare e quadripolare); la maggior parte dei pazienti erano maschi 64% (62% e 68% rispettivamente nel gruppo bipolare e quadripolare); l'eziologia più frequente era la cardiomiopatia dilatativa idiopatica per i bipolari (29/66, 41%) e la cardiopatia ischemica per i quadripolari (18/40, 45%). La terapia medica era ottimizzata, con elevati di trattamento con betabloccante (92,5%), ACE-inibitori/sartanici (86,8%), diuretici dell'ansa (92,5%) e antialdosteronici (77,4%).

Le caratteristiche cliniche risultano sostanzialmente comparabili, senza differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda età, sesso, eziologia, terapia medica e fattori di rischio cardiovascolare, classe NYHA (Tabella 1-S).

Le caratteristiche ECG basali, ECO basali e i parametri elettrici di impianto della popolazione non mostravano differenze significative, come riportato nelle tabelle 2-S e 3-S.

Si riscontrava una fibrillazione atriale nel 22,6% dei pazienti, con BBS nell'84,8% del totale dei pazienti e QRS medio di 158 ms. All'ecocardiogramma si riscontrava una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF: left ventricular ejection fraction) media del 30%, con LVEDV media di 175 ml e con LVESV medio di 123 ml (mediana di 30%, 170 ml e 120 ml rispettivamente per LVEF, LVEDV e LVESV) senza significative differenze tra i due gruppi.

POPULATION	All Patients	Bipolar lead	Quadripolar lead	p value
Clinical features				
Number of patients	106	66	40	
Male (%)	68 (64%)	41 (62%)	27 (68%)	p = 0,42
Age at the implant (mean ± sd)	70,2 ± 9,0	69,9 ± 8,8	70,7 ± 9,3	p = 0,68
Etiology				
Ischemic	45 (42,5%)	29 (44%)	16 (40%)	p = 0,84
Idiopathic	45 (42,5%)	27 (41%)	18 (45%)	p = 0,69
Severe Valvular Disease	14 (13%)	9 (13,5%)	5 (12,5%)	p = 1,00
Other	2 (2%)	1 (1,5%)	1 (2,5%)	p = 1,00
Cardiovascular risk factors				
Hypertension	85 (80%)	54 (82%)	31 (78%)	p = 0,62
Hypercholesterolemia	72 (68%)	44 (67%)	28 (70%)	p = 0,83
Diabetes type 2	37 (35%)	22 (33%)	15 (38%)	p = 1,00
Smoking habit (previous/current)	28 (26%)	17 (26%)	11 (27%)	p = 0,68
Kidney disease (GFR < 30 ml/min)	13 (12%)	8 (12%)	5 (12%)	p = 1,00
Therapy				
Beta-blockers	98 (93%)	62 (94%)	36 (90%)	p = 0,47
ACE inhibitor	92 (87%)	57 (86%)	35 (88%)	p = 1,00
Loop Diuretics	98 (93%)	63 (96%)	35 (88%)	p = 0,15
K+ Sparing drugs	82 (77%)	53 (80%)	29 (73%)	p = 0,47
Aspirin	67 (63%)	42 (64%)	25 (63%)	p = 1,00
Anticoagulant therapy	37 (35%)	22 (33%)	15 (38%)	p = 0,68
Antiarrhythmic drugs	17 (16%)	10 (15%)	7 (18%)	p = 0,79
Basal NYHA functional class				
I	2 (2%)	1 (2%)	1 (2,5%)	
II	42 (39%)	28 (42%)	14 (35%)	
III	57 (54%)	33 (50%)	24 (60%)	
IV	5 (5%)	4 (6%)	1 (2,5%)	
NYHA class (mean)	2,61	2,61	2,63	0,66

Tabella 1-S. Caratteristiche cliniche, fattori di rischio cardiovascolare, trattamento farmacologico della popolazione, classe NYHA.

POPULATION	All Patients n=106	Bipolar lead n=66	Quadripolar lead n=40	P value
Basal Electrocardiography				
Sinus rhythm	69 (65,1%)	44 (66,7%)	25 (62,5%)	p = 0,68
Atrial fibrillation	24 (22,6%)	14 (21,2%)	10 (25%)	p = 0,64
Total or high degree AVB	3 (2,8%)	1 (1,5%)	2 (5%)	p = 0,56
Paced rhythm	10 (9,4%)	7 (10,6%)	3 (7,5%)	p = 0,74
Mean QRS (ms) ± SD (ms)	158,0 ± 17,1	157,6 ± 17,9	158,6 ± 15,9	p = 0,69
Left bundle branch block	91 (85,8%)	56 (84,8%)	35 (87,5%)	p = 0,78
Basal Echocardiography				
Mean End diastolic volume (ml)	174,9 ± 25,0	178,4 ± 25,8	169,1 ± 22,7	p = 0,06
Mean End systolic volume (ml)	123,3 ± 22,3	125,6 ± 20,9	119,5 ± 24,2	p = 0,17
Mean Ejection fraction (%)	29,7 ± 5,0	29,7 ± 4,4	29,8 ± 5,8	p = 0,88

Tabella 2-S. Caratteristiche elettrocardiografiche ed ecocardiografiche basali.

2.3.2 – Procedura d’impianto.

Su 107 pazienti inizialmente arruolati, 1 paziente (0,9%) del gruppo bipolare è stato escluso per impossibilità a incannulare il seno coronarico. I restanti 106 (99,1%) sono stati effettivamente impiantati con cateteri sinistri: 66 bipolari (62,3%) e 40 quadripolari (37,7%). Il raggiungimento e l’impianto dell’elettrocattetero sinistro nella vena target predefinita con stimolazione miocardica dal STS era pari al 78,8% (52/66) nei bipolari e pari all’85% (34/40) nel gruppo dei quadripolari, senza differenze nel confronto dei 2 gruppi ($p=0,61$) [tabella 3-S]. I tempi medi di impianto skin to skin erano sovrapponibili tra bipolari e quadripolari (rispettivamente 125 ± 32 e 117 ± 31 minuti, $p=ns$), così come i tempi di fluoroscopia (rispettivamente $19,5 \pm 11,6$ e $18,3 \pm 13,1$ minuti, $p=ns$)

Sono stati impiantati i seguenti modelli bipolari:

- 11 cateteri bipolari Attain Ability Medtronic mod. 4194, 4196 e 4296
- 10 cateteri bipolari Quickflex 1258T St Jude Medical/Abbott
- 37 cateteri bipolare Celerity Pilot e Celerity 2D Sorin/MicroPort
- 5 cateteri bipolare Corox OTW BP, catetere bipolare Sentus OTW BP Biotronik
- 3 cateteri bipolari Easytrak 3 mod 4548, Boston Scientific

Nel gruppo dei cateteri quadripolari, sono stati impiantati:

- 25 quadripolari Quartet 1458Q, 1456Q, 1457Q St. Jude Medical/Abbott
- 7 quadripolari Attain Performa 4298, 4598 e 4398 Medtronic
- 5 quadripolari Acuity X4 spiral S 4674 e spiral L 4677 Boston Scientific
- 3 quadripolari Sentus OTW QP modello S e modello L Biotronik.

Le cause di impossibilità a raggiungere ed impiantare il catetere nella vena target/STS erano: incapacità a incannulare la vena target o impossibilità ad avanzare la guida nella vena target (3 pazienti in bipolare e 1 in quadripolare), impossibilità a mantenere il catetere a livello del STS dopo averlo raggiunto per elevata instabilità del catetere (7 del gruppo bipolare e 3 del gruppo quadripolare), presenza di PNS nel STS (1 nel gruppo bipolare e 1 nel quadripolare), soglie miocardiche eccessivamente elevate a livello del STS (3 pazienti nel gruppo bipolare e 1 nel quadripolare).

I parametri elettrici all’impianto dei 2 tipi di cateteri (impedenza e soglia miocardica del catetere ventricolare sinistro, soglia di stimolazione miocardica, impedenza elettrica e sensing di atrio e ventricolo destro) sono sovrapponibili (valori riportati in tabella 3-S)

OUTCOMES AT IMPLANT PROCEDURE		All Patients * (n=106)	Bipolar lead (n=66)	Quadripolar lead (n=40)	P value
Implant Procedure					
Successful LV lead placement		106/107 * (99,1%)			
Implant in target vessel successful with pacing from target pacing site		86 (81,1%)	52 (78,8%)	34 (85%)	p = 0,61
Pacing from lateral or postero-lateral left ventricular site		90 (85%)	55 (83,3%)	35 (87,5%)	p = 0,73
Pacing from basal or medium left ventricular site		84 (79,2%)	35 (75,8%)	34 (85%)	p = 0,38
Electrical lead parameters					
RA	Right atrial mean Sensing (mV)	3,1 ± 1,0	3,1 ± 1	2,9 ± 1	p = 0,24
	Right atrial mean Impedance (ohm)	515 ± 102	513 ± 89	519 ± 129	p = 0,90
	Right atrial mean Threshold (V)	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	p = 0,20
RV	Right ventricular mean Sensing (mV)	13,4 ± 5,5	13,6 ± 5,9	13,3 ± 5	p = 0,97
	Right ventricular mean Impedance (ohm)	676 ± 216	693 ± 237	643 ± 165	p = 0,39
	Right ventricular mean Threshold (V)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	p = 0,61
LV	Left ventricular mean Threshold (V) at the optimal LV pacing configuration	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,5	p = 0,34
	Left ventricular mean Impedance (ohm)	876 ± 257	904 ± 279	833 ± 213	p = 0,51

* In 1 patient it was not possible to reach coronary sinus; he was excluded from analysis because a dual chamber ICD was implanted (no CRT delivered)

Tabella 3-S. Dati di impianto dei cateteri e sito di stimolazione all'impianto; parametri elettrici dei cateteri all'impianto. Legenda. AF: atrial fibrillation; RA: right atrium, RV: right ventricle; LV: left ventricle

All'impianto, la maggior parte dei cateteri presentavano una stimolazione da sede laterale/posterolaterale (83,3% per i bipolari e 87,5% per i quadripolari) senza differenze significative (p=0,73). La stimolazione da sede medio-basale era pari al 75,8% nel gruppo bipolare e 85% in quello quadripolare, dato sovrapponibile nei 2 gruppi (p=0,38).

In 2 pazienti del gruppo bipolare in terapia anticoagulante orale si è verificato significativo ematoma della tasca trattato conservativamente. In un paziente del gruppo quadripolare è stato riposizionato il catetere atriale 2 giorni dopo l'impianto. In 2 pazienti del gruppo bipolare si è presentata una dislocazione acuta del catetere sinistro con reimpianto in prima giornata post-operatoria in 1 caso e disattivazione della CRT nell'altro (il paziente ha rifiutato un ulteriore intervento). Non si sono verificate altre complicanze peri-procedurali o post-procedurali intra-ricovero correlate alla procedura di impianto.

2.3.3 – Follow up (FU).

2.3.3 - Premessa metodologica.

Per avere dati omogenei è stato posto un FU massimo di 36 mesi, considerando che i cateteri bipolari si impiantavano molto più frequentemente all'inizio del periodo di osservazione,

mentre i cateteri quadripolari erano utilizzati molto più frequentemente nella seconda metà del periodo di osservazione dello studio: in questo modo i due gruppi hanno FU del tutto sovrapponibili (diversamente, avremmo ottenuto un FU significativamente più lungo per il gruppo dei cateteri bipolari, impiantati più spesso nella fase iniziale dello studio, e ciò avrebbe reso i due gruppi non comparabili, in particolare per eventi avversi ed endpoint clinici nel FU). Un totale di 6 pazienti non ha completato il FU ecocardiografico per mortalità (5 nel gruppo bipolare e 1 in quadripolare); 4 pazienti sono stati persi al follow up (2 nel gruppo bipolare, 2 nel gruppo quadripolare), ma tutti dopo avere completato l'ecocardiogramma post-impianto a 6 mesi per definirne la risposta alla CRT

2.3.3 - Risultati al Follow up

Il FU è stato raccolto fino ai 36 mesi, con FU medio di 28,6 mesi \pm 10,3, senza differenze tra i due gruppi (28,7 \pm 11,1 per i bipolari e 28,4 \pm 9,0 per i quadripolari). Durante il FU sono deceduti 21 pazienti (21/106: 19,8%), di cui 15 nel gruppo bipolare (23%), 6 nel gruppo quadripolare (15%). La mortalità cardiovascolare sul totale ha coinvolto 11 pazienti (11/106 pari al 10,4%), di cui 8 (12,1%) nel gruppo bipolare e 3 (7,5%) nel quadripolare. La mortalità cardiovascolare rispetto alla mortalità overall ha coinvolto il 53% (8/15) e il 50% (3/6) dei pazienti rispettivamente nel gruppo bipolare e quadripolare.

Almeno una ospedalizzazione per scompenso cardiaco si è verificata nel 31,8% (21/66) dei pazienti con catetere bipolare e nel 27,5% (11/40) dei pazienti con quadripolare. L'evento ospedalizzazione per dislocazione/reimpianto si è presentata nel 4,5% (3/66) e nel 2,5% (1/40) dei pazienti rispettivamente del gruppo bipolare e quadripolare.

Tra i responder alla CRT, 5 pazienti del gruppo bipolare (5/34, pari al 14,7%) e 4 pazienti del gruppo quadripolare (4/25, pari al 16%), pur essendo responder ecocardiograficamente sono stati ricoverati per scompenso cardiaco nel corso del FU.

Come evidenziato dalla Tabella 4-S, non sussistevano differenze significative per quanto riguarda mortalità overall, mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per HF e ospedalizzazione per HF e reimpianto.

All'analisi di regressione di Cox, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco si è rivelato come l'unico predittore indipendente di mortalità da tutte le cause all'analisi univariata (HR 4,6 $p=0,001$), mentre l'eziologia idiopatica (CMPD) risulta come l'unico predittore indipendente protettivo dall'evento mortalità (HR 0,34, $p=0,05$) All'analisi multivariata l'eziologia idiopatica perde di significatività (HR 0,43, $p=0,14$) mentre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco si conferma come l'unico predittore indipendente di mortalità da tutte le cause (HR

4,1 p=0,002). Per quanto riguarda l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, l'unico predittore indipendente di ospedalizzazione per SC e reimpianto è il volume telediastolico all'ecocardiogramma basale (HR 1,02 per ogni ml di volume telediastolico, p=0,002); all'analisi multivariata l'eco basale perde di significatività (HR 1,01, p=0,16).

L'unico predittore indipendente di risposta alla CRT all'analisi univariata è la presenza di CMPD (OR 3,2, p=0,008); non è stato possibile eseguire statisticamente l'analisi multivariata per mancanza di altri ulteriori predittori oltre alla CMPD.

Gli outcome clinici ed ecocardiografici principali sono riportati in tabella 4-S.

L'ecocardiogramma al FU (tabella 4-S e Figura 1-S) ha mostrato nei 2 gruppi 15 negative responder (15%), 26 non responder (26%), 37 responder (37%) e 22 super-responder (22%). Nello specifico, il gruppo di cateteri bipolari presentava 11 negative responder (18%), 16 non responder (26%), 23 responder (38%) e 11 super responder (18%); il gruppo dei cateteri quadripolari ha mostrato 4 negative responder (10%), 10 non responder (26%), 14 responder (36%) e 11 super responder (28%). Non sussistevano differenze significative tra bipolari e quadripolari relativamente alla quota di responder alla CRT (55,7% vs 64,1%, p=0,53) e nemmeno analizzando il sottogruppo di super-responder (18% vs 28%, p=0,32).

ECHOCARDIOGRAPHIC OUTCOMES AT FOLLOW UP *	All Patients (n=100) *	Bipolar lead (n=61) *	Quadripolar lead (n=39) *	p value
Echocardiography at FU *				
Negative responders	15 (15%)	11 (18%)	4 (10%)	
Non responders	26 (26%)	16 (26%)	10 (26%)	
Responders	37 (37%)	23 (38%)	14 (36%)	
Super responders	22 (22%)	11 (18%)	11 (28%)	
Reverse remodeling (LVESV reduction >15%)	59 (59%)	34 (55,7%)	25 (64,1%)	p = 0,53
Super-responder (LVESV reduction >30%)	22 (22%)	11 (18%)	11 (28%)	p = 0,32
CLINICAL OUTCOMES AT FOLLOW UP	All Patients (n=106)	Bipolar lead (n=66)	Quadripolar lead (n=40)	p value
All-cause mortality	21 (19,8%)	15 (22,7%)	6 (15%)	p = 0,38
Cardiac mortality	11 (10,4%)	8 (12,1%)	3 (7,5%)	p = 0,27
Hospitalization due to Heart Failure	32 (30,2%)	21 (31,8%)	11 (27,5%)	p = 0,67
All cause mortality and Hospitalization due to Heart Failure	39 (36,8%)	27 (40,9%)	12 (30%)	p = 0,33
Hospitalization due to LV lead displacement / reintervention	4 (3,8%)	3 (4,5%)	1 (2,5%)	p = 0,61

Tabella 4-S. Risultati ecocardiografici al FU (sezione in alto) e outcome clinici al FU (sezione in basso)

Legenda - * il N° di ecocardiografie non coincide con i pazienti totali per effetto della mortalità avvenuta precedentemente al primo FU utile ecocardiografico (6 pazienti, di cui 5 nel gruppo bipolare e 1 nel gruppo quadripolare)

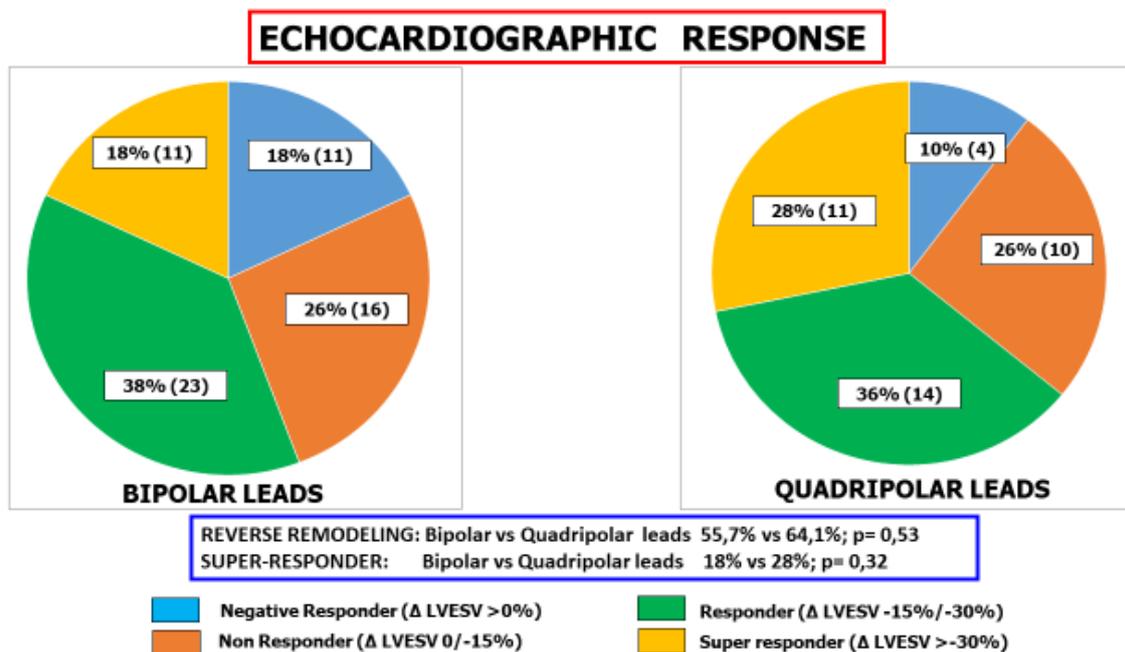


Figura 1-S. Risposta ecocardiografica al FU

* Il numero di ecocardiografie al FU non coincidono con i pazienti effettivamente presenti al FU per effetto della mortalità avvenuta precedentemente al primo FU utile ecocardiografico (6 pazienti, di cui 5 nel gruppo bipolare e 1 nel gruppo quadripolare)

Dal punto di vista delle complicanze, la disattivazione della CRT (resasi necessaria o per mancata cattura o per impossibilità a gestire la PNS in qualunque configurazione) è stata necessaria in 4 pazienti (4/106; 3,8%), di cui 3 nel gruppo bipolare (4,5%) e 1 nel gruppo quadripolare (2,5%), senza differenze significative nei 2 gruppi.

L'evento dislocazione del catetere sinistro (comprensivo anche delle micro-dislocazioni) si è verificato in 9 pazienti (8,5%), di cui 7 (10,6%) nel gruppo bipolare (3 trattati con reintervento, 1 con riprogrammazione, 2 con CRT disattivata per dislocazione/mancata cattura e 1 CRT per PNS) e 2 (5%) nel gruppo quadripolare (1 trattato con reintervento e 1 con CRT disattivata), senza differenze significative nei 2 gruppi.

Nel gruppo bipolare l'evento failure catetere sinistro è avvenuto in 8 pazienti (8/66, 12,1%) mentre nel gruppo bipolari in 2 (2/40, 5%), con p=0,21.

In FU a 12 mesi dell'intera popolazione, in 92 (92/98, 94%) pazienti si è ottenuta una stimolazione biventricolare adeguata superiore al 95% (56/60 nel gruppo bipolare e 36/38 nel gruppo quadripolare, 93% vs 95%, p=ns) a causa di frequenti BEV non responsivi a farmaci

betabloccanti o antiaritmici alla massima dose tollerata o in seguito al rifiuto dei pazienti ad eseguire ablazione del NAV per insorgenza di episodi di FA ad elevata frequenza di risposta.

Nel FU completo dello studio una stimolazione biventricolare >95% si è ottenuta nell'88% (53/60) dei bipolari e nel 92% (35/38) dei quadripolari.

L'occorrenza di PNS clinicamente significativo è stata del 15,2% (10/66) e del 10% (4/40) rispettivamente nel gruppo bipolare e quadripolare ($p=0,50$), risolta mediante riprogrammazione del catodo nel 50% (5/10) per i bipolari e nel 75% (3/4) per i quadripolari.

L'evento "aumento delle soglie miocardiche > 2 V @ 0,4 o @ 0,5 msec o margine di sicurezza inferiore a 2 V" (tolti CRT disattivate e reinterventi) era superiore nei bipolari (26,7%, 16/60) rispetto ai quadripolari (18,4%, 7/38) ($p=0,30$), con efficace riprogrammazione vettoriale nel 68,8% (11/16) per i bipolari e 85,7% (6/7) per i quadripolari, ma senza differenze significative.

La quota di pazienti che ha mantenuto PNS clinicamente significativo o soglie miocardiche di stimolazione > 2 V o margine di sicurezza < 2 V (ovvero problematiche del catetere sinistro non risolte da riprogrammazione o reimpianto/CRT off) era pari a 8,3% (5/60) nei bipolari e 2,6% (1/38) nei quadripolari ($p=0,15$).

All'impianto la media delle soglie miocardiche con durata dell'impulso @ 0,4/0,5 msec nella configurazione effettivamente scelta per la stimolazione era statisticamente inferiore nei cateteri quadripolari ($1,3 \pm 0,8$ vs $1,1 \pm 0,5$ V, $p=0,03$). Il dato a favore dei quadripolari si conferma anche al FU ($1,6 \pm 0,8$ vs $1,2 \pm 0,4$ V, $p=0,002$).

Quindi, nel confronto tra valori elettrici di impianto e FU, per il catetere bipolare la media delle soglie della configurazione scelta passava da 1,3 a 1,6 V @ 0,4/0,5 msec e il margine di sicurezza si riduceva da 3,3 a 3; per il quadripolare la media delle soglie della configurazione scelta dall'impianto al FU passava da 1,1 a 1,2 V @ 0,4/0,5 msec, mentre il margine di sicurezza si riduceva da 4,6 a 4,4.

Il margine di sicurezza (valore determinato dalla differenza tra soglia del frenico e soglia miocardica) nella configurazione effettivamente scelta per la stimolazione era maggiore nel gruppo di cateteri quadripolari sia all'impianto ($3,3 \pm 1,3$ V vs $4,6 \pm 1,9$ V, $p=0,0007$) sia al FU ($3,0 \pm 1,4$ vs $4,4 \pm 1,1$, $p=0,0001$)

I valori di impedenza del catetere sinistro al FU erano del tutto sovrapponibili tra bipolari e quadripolari (rispettivamente 738 ± 173 vs 804 ± 240 ohm, $p=ns$)

Una soglia del catetere sinistro > 1,5 V @ 0,4/0,5 msec si evidenziava nel 35% (23/66) all'impianto e nel 42% (26/62) al FU, per i quadripolari si rilevava nel 15% (6/40) all'impianto e nel 18% (7/39) al FU.

Le soglie di stimolazione miocardica e i margini di sicurezza rimanevano sostanzialmente stabili nel corso del FU sia per i bipolari sia per i quadripolari, con una incidenza di soglia LV > 1,5 V decisamente maggiore -più del doppio sia all'impianto sia al FU- nei cateteri bipolari rispetto ai quadripolari.

La figura 2-S riassume il confronto tra media delle soglie del frenico, media delle soglie miocardiche e media del margine di sicurezza nei 2 tipi di cateteri, analizzando i valori della configurazione vettoriale prescelta sia dell'impianto, sia del FU.

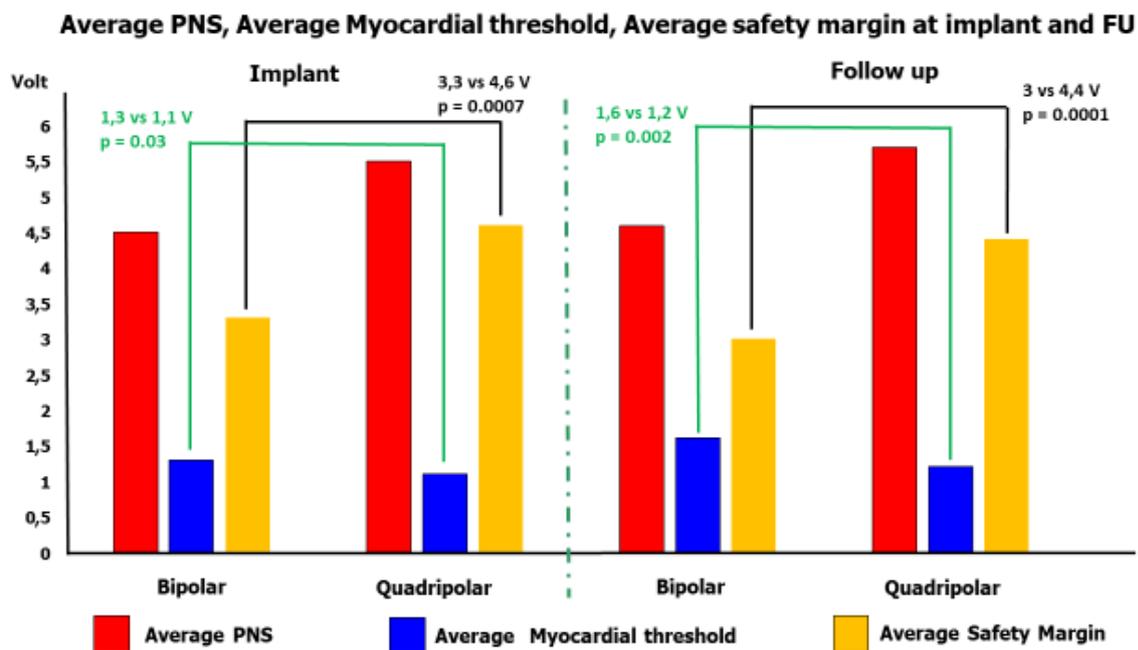


Figura 2-S. Media delle soglie del frenico @0,4/05 msec, media delle soglie miocardiche @0,4/05 msec e media del margine di sicurezza nei 2 tipi di cateteri, analizzando i valori della configurazione vettoriale prescelta all'impianto e al FU

Per un PNS clinicamente significativo sono state eseguite rispettivamente 5/10 riprogrammazioni efficaci per i bipolari (efficacia del 50%) e 3/4 per i quadripolari (efficacia 75%). Per incremento della soglia > 2 V o margine di sicurezza < 2 V sono state eseguite 11/16 riprogrammazioni efficaci per i bipolari (efficacia 69%) e 6/7 per i quadripolari (efficacia 86%). Infine – dopo avere tolto le CRT disattivate o i reinterventi sul catetere- 5 pazienti su 60 (8,3%) del gruppo bipolare e 1 su 40 (2,5%) nel gruppo quadripolare hanno mantenuto PNS clinicamente significativo o soglie > 2 V o margine di sicurezza < 2 V.

Al FU, nei pazienti che hanno cambiato configurazione vettoriale per PNS o per rialzo della soglia miocardica il STS è stato mantenuto nella maggioranza dei pazienti nel gruppo bipolare (10 pazienti su 12), mentre è stato mantenuto in tutti i pazienti con quadripolare (6/6).

Tutte le complicanze relative al catetere sinistro e tutti i dati relativi alla PNS e al profilo delle soglie miocardiche sono dettagliatamente riportate in tabella 5-S.

Al basale la classe NYHA media era di 2,6 in entrambi i gruppi (tabella 1-S), al FU era 2,3 per i bipolari e 2,0 per i quadripolari, p=ns. Nello specifico al FU nei bipolari era presente una classe NYHA 1 nel 13%, NYHA II nel 44%, NYHA III nel 38% e NYHA IV nel 5%, con miglioramento di almeno una classe NYHA nel 27% dei pazienti (17/63).

Al FU nei quadripolari era presente una classe NYHA 1 nel 31%, NYHA II nel 38%, NYHA III nel 28% e NYHA IV nel 3%, con miglioramento di almeno una classe NYHA nel 54% dei pazienti (21/39).

DETAILED LV LEAD-RELATED PERFORMANCE AT FOLLOW UP	All Patients (n=106)	Bipolar lead (n=66)	Quadripolar lead (n=40)	P value
LV LEAD COMPLICATIONS				
LV lead displacement or CRT deactivation (LV lead failure)	10 (9,4%)	8 (12,1%)	2 (5%)	p = 0,21
LV lead displacement	9 (8,5%)	7 (10,6%)	2 (5%)	p = 0,33
		3 reintervention, 1 reprogramming, 2 CRT off, 1 not resolved	1 reintervention 1 CRT off	
LV lead displacement solved with reprogramming	1 (0,9%); 1/9 (11,1%)	1 (1,5%); 1/7 (14,3%)	0 (0%); 0/2 (0%)	
LV lead displacement solved with surgical reintervention (LV lead reimplant)	4 (3,8%); 4/9 (44,4%)	3 (4,5%); 3/7 (42,9%)	1 (2,5%); 1/2 (50%)	
CRT deactivation (CRT off)	4 (3,8%)	3 (4,5%)	1 (2,5%)	p = 0,61
		2 due to displacement, 1 due to PNS	1 due to displacement	
PNS, MYOCARDIAL THRESHOLD, SAFETY MARGIN				
Clinically relevant PNS at FU	14 (13,2%)	10 (15,2%)	4 (10%)	p = 0,50
Clinically relevant PNS solved with reprogramming	8/14 (57%)	5/10 (50%)	3/4 (75%)	
High myocardial threshold > 2 V or safety margin < 2 V without CRT off and reintervention	23/98 (23,5%)	16/60 (26,7%)	7/38 (18,4%)	p = 0,30
High myocardial threshold > 2 V or safety margin < 2 V solved with reprogramming (without CRT off/reintervention)	17/23 (73,9%)	11/16 (68,8%)	6/7 (85,7%)	p = 0,22
LV lead related issue (clinically relevant PNS or high threshold > 2 V or safety margin < 2 V) not solved with reprogramming (without CRT off and reintervention)	6/98 (6,1%)	5/60 (8,3%)	1/38 (2,6%)	p = 0,15

Tabella 5-S. Complicanze relative al catetere sinistro e dati di PNS e soglie miocardiche del catetere sinistro

ENDPOINT	All Patients (n=106)	Bipolar lead (n=66)	Quadripolar lead (n=40)	P value
PRIMARY ENDPOINT				
Reverse remodeling (LVESV reduction >15%) *	59 (59%)	34 (55,7%)	25 (64,1%)	p = 0,53
LV lead displacement or CRT deactivation (LV lead failure)	10 (9,4%)	8 (12,1%)	2 (5%)	p = 0,21
All adverse events: all cause mortality, Hospitalization due to HF or LV lead reimplantation, LV lead displacement, CRT off, clinically relevant PNS, high threshold >2 V or safety margin < 2 V	55 (51,9%)	41 (62,1%)	14 (35%)	p = 0,04

Tabella 6-S. Endpoint primari dello studio.

Legenda: *Il numero di ecocardiografie non coincide con i pazienti totali per effetto della mortalità avvenuta precedentemente alla prima ecocardiografia utile per il FU (6 decessi, di cui 5 nei bipolari e 1 nei quadripolari)

ENDPOINT	All Patients (n=106)	Bipolar lead (n=66)	Quadripolar lead (n=40)	P value
SECONDARY ENDPOINTS				
Implant in target vessel successful with pacing from target pacing site	86 (81,1%)	52 (78,8%)	34 (85%)	p = 0,61
All cause mortality or Hospitalization due to HF	39 (36,8%)	27 (40,9%)	12 (30%)	p = 0,33
Cardiovascular mortality or Hospitalization due to HF or Hospitalization due to LV lead reintervention	33 (31,1%)	22 (33,3%)	11 (27,5%)	p = 0,49
Clinically significant PNS	14 (13,2%)	10 (15,2%)	4 (10%)	p = 0,50
LV threshold at implant (in programmed configuration) in V	1,2	1,3	1,1	p=0,03
LV safety margin at implant (in programmed configuration) in V	3,8	3,3	4,6	p=0,0007
LV threshold at FU (in programmed configuration) in V	1,5	1,6	1,2	p = 0,002
LV safety margin at FU (in programmed configuration) in V	3,5	3	4,4	p = 0,0001
Cardiovascular mortality or Hospitalization due to HF or LV lead reintervention or LV lead displacement or CRT off	38 (35,8%)	27 (40,9%)	11 (27,5%)	p = 0,18
Cardiovascular mortality or Hospitalization due to HF or LV lead reintervention or LV lead displacement or CRT off, or LV threshold > 2 V or LV safety margin < 2 V	49 (46,2%)	36 (54,5%)	13 (32,5%)	p = 0,08
Not solved Adverse events: CV mortality or Hospitalization due to HF or LV lead reintervention or LV lead displacement or CRT off or electrical issues (LV threshold > 2 V or LV safety margin < 2 V or PNS) not solved with reprogramming	41 (38,7%)	31 (47%)	10 (25%)	p = 0,06

Tabella 7-S. Endpoint secondari dello studio.

2.3.4 – Risultati suddivisi per gli endpoint dello studio

Tutti gli endpoint primari e secondari dello studio sono riportati in tabella 6-S.

2.3.4.1 - Endpoint primari.

- L'endpoint primario di efficacia, che confrontava la quota di pazienti con reverse remodeling ecocardiografico (pazienti responder e super responder), si è verificato nel 55,7% (34/61) dei bipolari e nel 64,1% (25/39) dei quadripolari, senza differenze significative tra i due gruppi (Tabella 4-S, Figura 1-S)

L'unico predittore indipendente di risposta alla CRT all'analisi univariata è la presenza di CMPD (OR 3,2, $p=0,008$); non è stato possibile eseguire statisticamente l'analisi multivariata per mancanza di altri ulteriori predittori oltre alla CMPD.

- L'endpoint primario di sicurezza, che includeva disattivazione della CRT o dislocazione del catetere sinistro (nel caso un paziente sperimentasse entrambi gli eventi, si considerava un solo evento per non contare due volte lo stesso paziente), si è verificato in 10 pazienti (9,4%) dell'intera popolazione. Nel gruppo dei bipolari si sono verificate 7 dislocazioni (di cui 2 esitate a CRT disattivata) e 3 CRT disattivate (di cui 2 secondarie a dislocazione e 1 secondaria non a dislocazione ma a comparsa di PNS non gestibile), nel gruppo quadripolare sono avvenute 2 dislocazioni (di cui 1 esitata a disattivazione della CRT) e 1 disattivazione della CRT (dovuta, appunto, alla dislocazione con soglie elevate e PNS non gestibile). Pertanto, l'endpoint di sicurezza "failure del catetere" si è presentato nel 12,1% (8/66) dei bipolari e nel 5% (2/40) dei quadripolari, senza differenze significative tra i 2 gruppi, $p=0,21$ (Tabella 6-S; Figura 3-S)
- L'analisi di tutti gli eventi avversi (sia clinici sia relativi al catetere sinistro, come definito nella sezione materiali e metodi), mostrava una maggiore incidenza nel gruppo bipolare (62,1% vs 35%, $p=0,04$), con differenza statisticamente significativa, come mostrato in Tabella 6-S e in Figura 4-S.

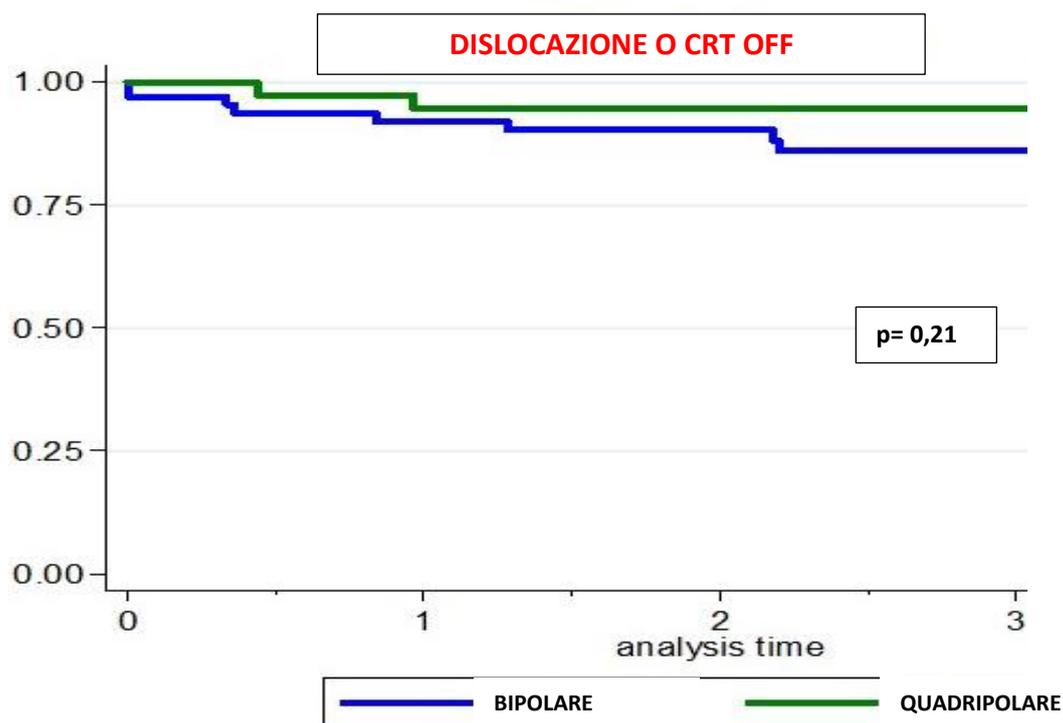


Figura 3-S. Curve di Kaplan-Meier per l'evento libertà da "failure del catetere sinistro" (dislocazione o disattivazione CRT). Catetere blu: bipolare. Catetere verde: quadripolare

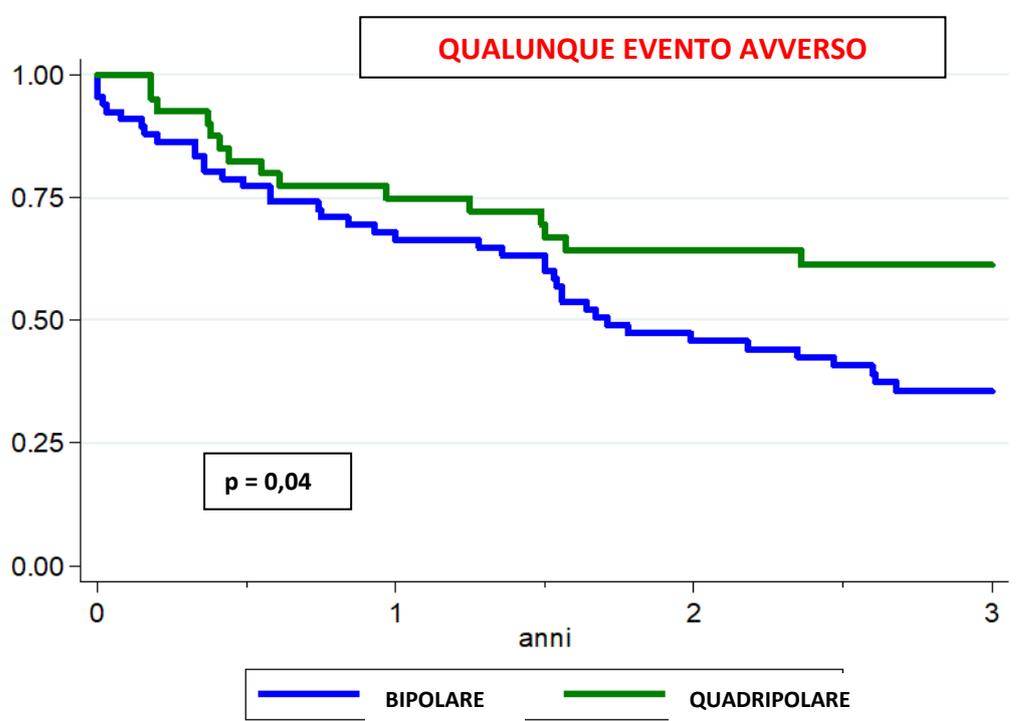


Figura 4-S. Analisi di Kaplan-Meier con curve di libertà da qualunque evento avverso clinico o correlato al catetere (mortalità da tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per reimpianto del catetere, dislocazione, disattivazione della CRT, PNS clinicamente significativa, alte soglie miocardiche >2 V @0,4/0,5 msec o margine di sicurezza < 2 V). Catetere blu: bipolare. Catetere verde: quadripolare

2.3.4.2 - Endpoint secondari.

- Il raggiungimento e l'impianto dell'elettrocattetero sinistro nella vena target predefinita con stimolazione miocardica dal STS era pari al 78,8% (52/66) nei bipolari e all'85% (34/40) nel gruppo dei quadripolari, senza differenze statisticamente significativamente nel confronto dei 2 gruppi ($p=0,61$) [tabella 3-S]).
- L'endpoint "morte da tutte le cause e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco" si è verificato nel 37% (39/106) di tutti i pazienti, con quota pari al 40,9% (27/66) nel gruppo bipolare e al 30% (12/40) nel gruppo quadripolare, senza differenze statisticamente significative ($p= 0,33$) [Figura 5-S]
- L'evento composito "morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per reimpianto" si è verificato nel 33,3% (22/66) dei pazienti del gruppo bipolare e nel 27,5% (11/40) del gruppo quadripolare, senza differenze significative tra i 2 gruppi ($p=0,49$) [Figura 6-S]
- L'occorrenza di PNS clinicamente significativo è stata del 15,2% (10/66) e del 10% (4/40) rispettivamente nel gruppo bipolare e quadripolare ($p = 0,50$); tale evento era risolto mediante riprogrammazione del catodo nel 50% (5/10) per i bipolari e nel 75% (3/4) per i quadripolari [Figura 7-S]
- All'impianto la configurazione effettivamente scelta per la stimolazione (ovvero la migliore configurazione possibile) mostrava parametri elettrici migliori nel gruppo di cateteri quadripolari sia per quanto riguarda le soglie ($1,3 \pm 0,8$ vs $1,1 \pm 0,5$ V, $p=0,03$) sia per quanto riguarda il margine di sicurezza ($3,3 \pm 1,3$ vs $4,6 \pm 1,9$ V, $p=0,0007$). Al FU entrambi i dati si confermano migliori nel gruppo quadripolare: la media delle soglie miocardiche con durata dell'impulso @ 0,4/0,5 msec era statisticamente inferiore nei cateteri quadripolari ($1,6 \pm 0,8$ V vs $1,2 \pm 0,4$ V, $p = 0,002$), così come il margine di sicurezza era statisticamente superiore nel gruppo quadripolare ($3 \pm 1,4$ V vs $4,4 \pm 1,1$ V, $p=0,0001$). I dati sono riportati in Figura 2. A questo riguardo, anche le problematiche del catetere sinistro di nervo frenico o soglia elevata (PNS clinicamente significativo o alte soglie >2 V o margine di sicurezza < 2 V non risolte da riprogrammazione/reimpianto/CRT disattivata) si sono presentate più frequentemente nei bipolari, con percentuali dell'8,3% (5/60) e del 2,5% (1/40) rispettivamente nel gruppo bipolare e in quello quadripolare.
- L'endpoint composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per reimpianto del catetere, dislocazione del catetere sinistro e disattivazione CRT è stato

registrato nel 40,9% (27/66) del gruppo bipolare e nel 27,5% (11/40) del gruppo quadripolare, senza differenze statisticamente significative ($p=0,18$) [Figura 8-S]

- Il composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per SC o reimpianto, CRT off, dislocazione del catetere sinistro, alta soglia >2 V o margine di sicurezza <2 V ha mostrato maggiore incidenza nei cateteri bipolari, con un trend verso la significatività (54,4% vs 32,5% , $p=0,08$) [Figura 9-S]
- Analogamente, l'endpoint composito di tutti gli eventi clinici avversi e degli eventi tecnici non risolti (come definito in sezione materiali e metodi) si è presentato più frequentemente nel gruppo dei bipolari, con un trend ancora più solido verso la significatività (47% vs 25%, $p=0,06$) [Figura 10-S]

Tutti gli endpoint primari e secondari sono riportati nelle tabelle 6-S e 7-S

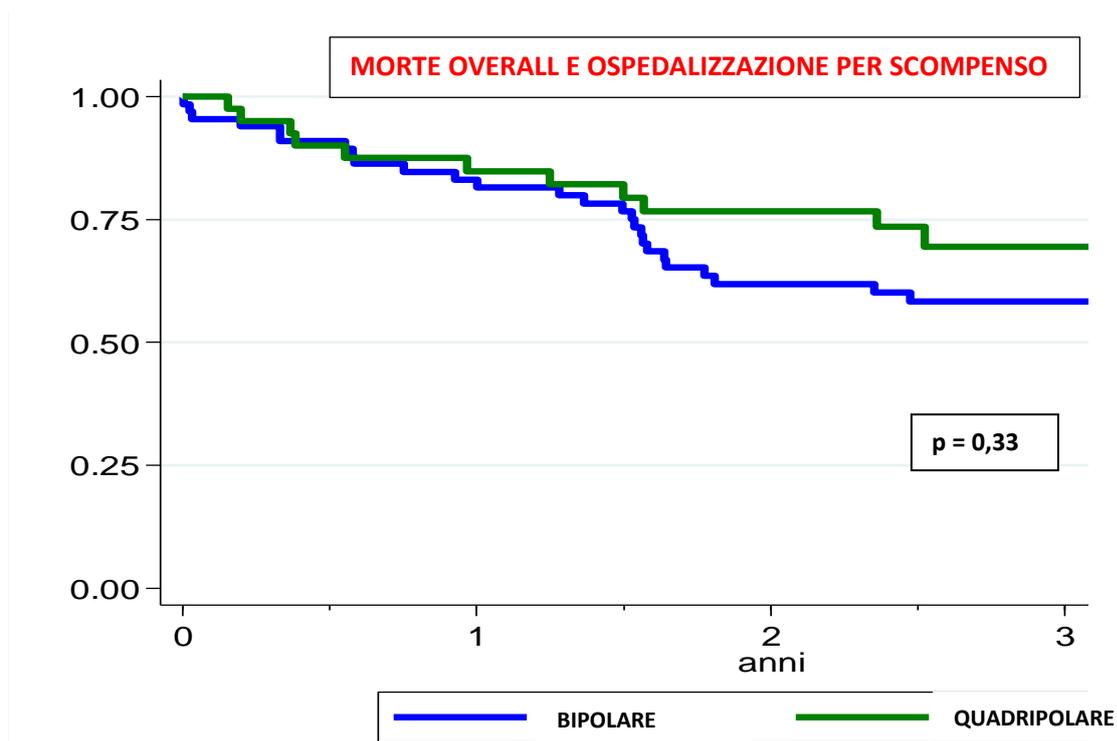


Figura 5-S. Analisi di Kaplan-Meier e curve di libertà da Morte da tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso cardiaco

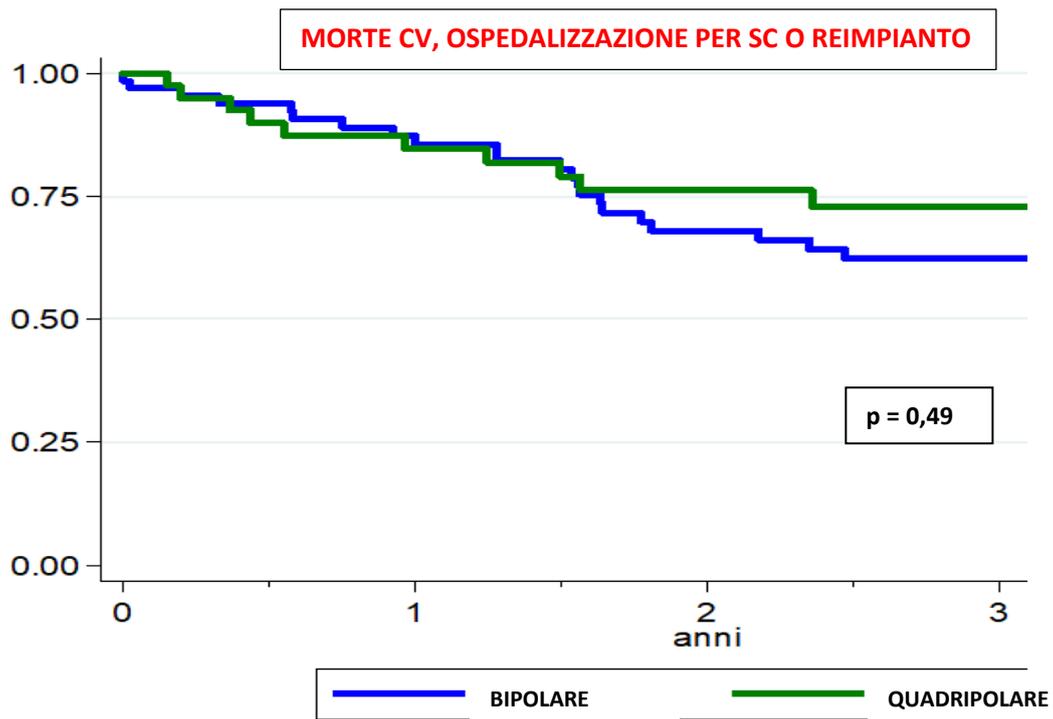


Figura 6-S. Analisi di Kaplan-Meier e curve di libertà da Morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per reimpianto

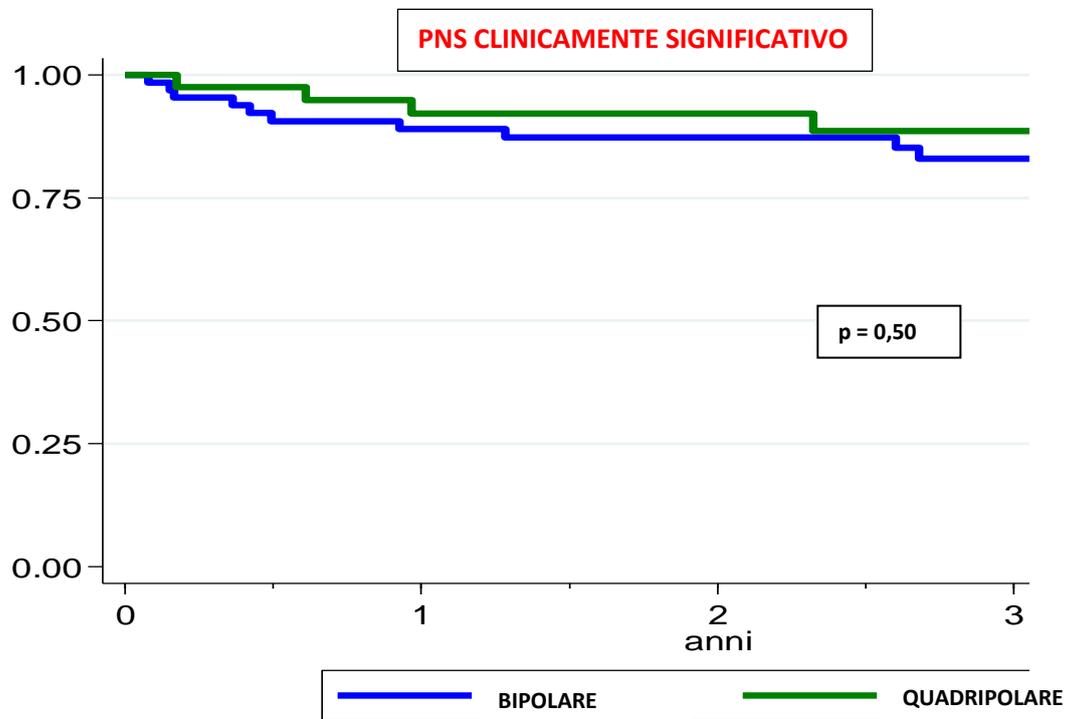


Figura 7-S. Analisi di Kaplan-Meier e curve di libertà per PNS clinicamente significativo

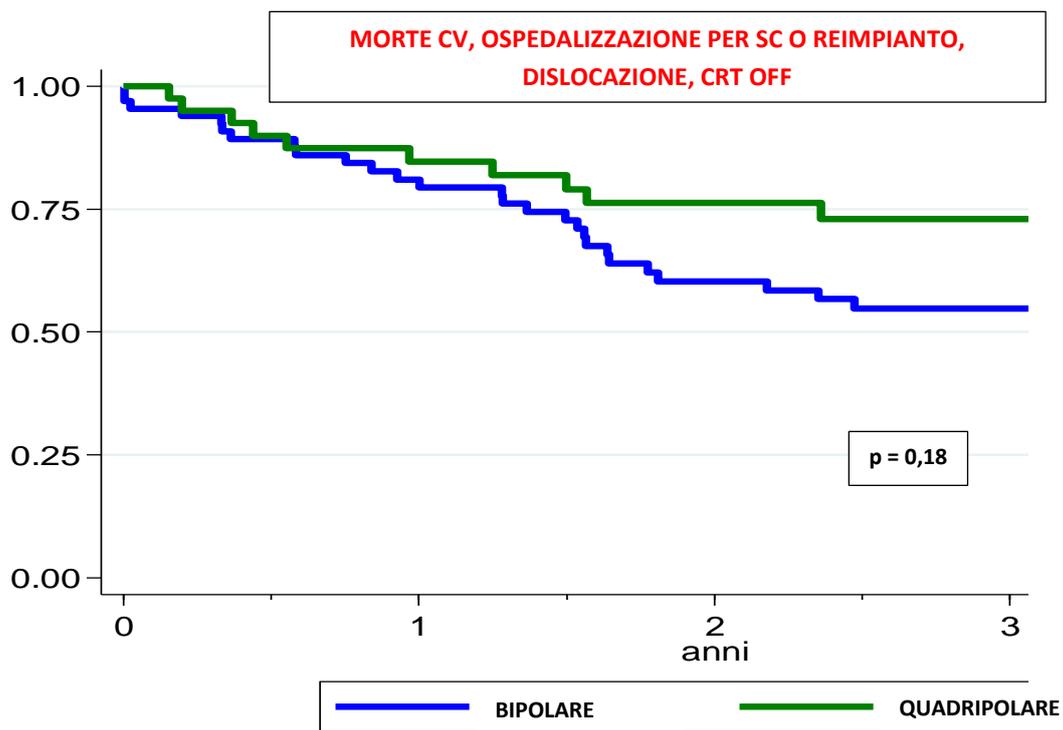


Figura 8-S. Curve di libertà di Kaplan-Meier per endpoint composto di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per reimpianto, dislocazione, disattivazione della CRT

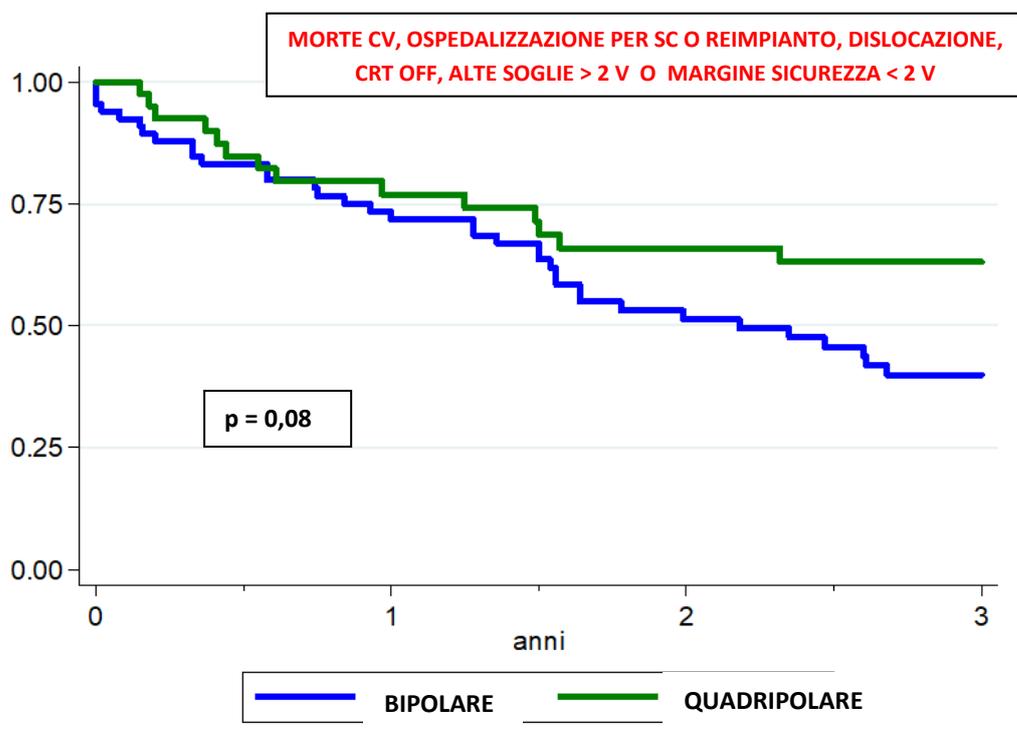


Figura 9-S. Curve di libertà di Kaplan-Meier per endpoint composto di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per reimpianto, dislocazione, disattivazione della CRT, presenza di alte soglie > 2 V o margine di sicurezza < 2 V

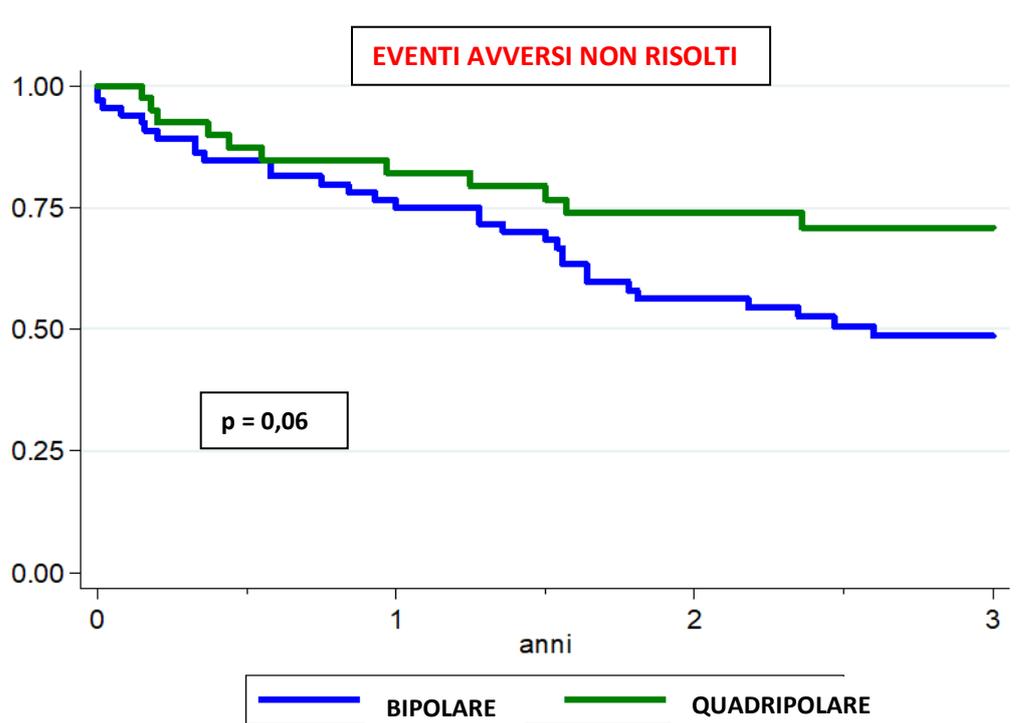


Figura 10-S. Curve di libertà di Kaplan-Meier per eventi avversi (clinici e tecnici) non risolti: morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per reimpianto, dislocazione non risolta da riprogrammazione, disattivazione della CRT, alta soglia >2 V o margine di sicurezza < 2 V non risolti da riprogrammazione; PNS clinicamente significativo non risolto

2.4 – DISCUSSIONE

Nonostante la terapia di resincronizzazione cardiaca e i cateteri per il ventricolo sinistro abbiano dimostrato innegabili evoluzioni tecnologiche nel corso dell'ultima decade, la stimolazione ventricolare sinistra è ancora lontana dall'essere ottimale. Oltre alle difficoltà correlate all'imprevedibile anatomia venosa del paziente, il sistema di stimolazione biventricolare presenta i suoi maggiori punti critici – escludendo la corretta selezione dei pazienti- nella stimolazione dal STS, nell'occorrenza della PNS, nel rialzo delle soglie miocardiche e nelle complicanze correlate alla dislocazione del catetere ventricolare sinistro al FU 6, 103, 109, 115.

I cateteri quadripolari sono stati sviluppati principalmente per fornire diverse configurazioni vettoriali, in modo da risolvere il problema della PNS e del rialzo delle soglie miocardiche; sono stati progettati per garantire una stimolazione non apicale del ventricolo sinistro mediante un posizionamento distale all'interno della vena (per garantire maggiore stabilità) con un pacing medio-prossimale per favorire un maggiore rimodellamento inverso, con evidenza di

minori dislocazioni al FU e buona gestione delle problematiche della PNS e del rialzo delle soglie ^{101, 102, 104-106, 109, 111, 125-129}.

Il confronto tra bipolari e quadripolari si è focalizzato anche su hard end-point come ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità, con risultati contrastanti, probabilmente anche per effetto delle diverse caratteristiche dei pazienti, della diversa selezione della popolazione, della diversa numerosità dei campioni e dei variabili tempi di FU: alcuni studi non hanno mostrato alcuna differenza relativamente a morte o ospedalizzazione per scompenso cardiaco ^{127, 128, 129, 130} mentre altri studi hanno rilevato differenze significative tra bipolari e quadripolari ^{105, 131}

A rendere più complessa la questione è la presenza, talora, di differenti caratteristiche cliniche dei pazienti all'interno dello stesso studio, ovvero dei 2 gruppi analizzati (bipolari vs quadripolari): per citare un esempio, lo studio osservazionale di Behar ¹⁰⁵ ha riportato una minore mortalità nel gruppo quadripolare rispetto ai bipolari, ma lo studio è viziato da una rilevante problematica metodologica di selezione dei pazienti con una significativamente maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica nei cateteri bipolari e un trend verso la significatività per maggiore età nei cateteri bipolari.

Alla luce di questi dati di letteratura talora contrastanti e non sempre omogenei, abbiamo esaminato la nostra casistica monocentrica, confrontando gli outcome di efficacia e il profilo di sicurezza dei cateteri sinistri bipolari e quadripolari, analizzando la quota di reverse remodeling ecocardiografico e la percentuale di complicanze al FU (con particolare attenzione alle dislocazioni, all'occorrenza della PNS e al margine di sicurezza) e agli endpoint clinici di mortalità e ospedalizzazione.

I principali risultati di questo studio possono essere riassunti nei 10 punti che seguono. Prima di analizzarli, va sottolineata la diretta confrontabilità tra i 2 gruppi, che non presentavano differenze significative né anagrafiche, né cliniche, né farmacologiche, né strumentali ECG o ecocardiografiche (si segnala solo trend verso la significatività per LVEDV basale, come riportato in tabella), con tempi di FU del tutto comparabili.

- 1- Il risultato più eclatante dello studio è rivelato dall'endpoint composito comprendente tutti gli eventi avversi (sia clinici sia relativi al catetere sinistro): il gruppo dei cateteri quadripolari ha mostrato un numero significativamente minore di eventi avversi, con una incidenza quasi dimezzata nel corso del Follow Up (35% vs 62%, p=0,04). Questo dato, proprio in relazione alla numerosità relativamente bassa della popolazione studiata, è ancora più significativo: la riduzione di rischio assoluto è pari al 27% (95%

C.I. 6,6-46,6). Il NNT (Number Needed to Treat) per questo endpoint cumulativo è pari a 5 (95% CI 2,3-17,9) ed è un numero decisamente basso: ogni 5 pazienti trattati con CRT quadripolare si può evitare un evento avverso addizionale. Questo indica, sostanzialmente, che basta trattare 5 pazienti con quadripolare perché uno di essi ne tragga beneficio evitando uno degli eventi avversi.

L'endpoint composto di tutti gli eventi avversi rivela quindi un superiore beneficio clinico netto del catetere quadripolare, grazie all'effetto cumulativo di molteplici fattori che se presi singolarmente non raggiungono la significatività ma che se considerati in un contesto più ampio fanno la differenza: un migliore reverse remodeling (maggiore quota di super-responder, minori ospedalizzazioni per scompenso cardiaco), una maggiore stabilità (minori dislocazioni) e una migliore capacità di gestione delle complicanze relative a PNS e rialzo di soglia nel FU.

- 2- Altro argomento estremamente interessante riguarda la media delle soglie miocardiche e la media dei margini di sicurezza nella configurazione prescelta per il pacing sinistro. Il catetere quadripolare garantisce un ottimo profilo all'impianto e nel FU, mantenendo soglie miocardiche stabilmente basse (media di 1,1 V all'impianto e 1,2 V al FU) e margine di sicurezza stabilmente elevato (4,6 V all'impianto e 4,4 V al FU) con profilo dei parametri elettrici significativamente migliore rispetto al gruppo bipolare, con appena il 15% dei pazienti (rispetto al 35% dei bipolari) con soglia miocardica maggiore di 1,5 V @0,4/0,5 all'impianto e il 18% al FU (a confronto del 42% dei bipolari al FU).

Analogamente ai nostri rilievi, anche nel MORE CRT ¹²⁶ il gruppo quadripolare presentava margine di sicurezza migliore dei bipolari (4,5 vs 1,9 V, p=0,0028)

I cateteri quadripolari hanno mostrato un ottimo profilo dei parametri elettrici, con stabilità delle soglie miocardiche dall'impianto al FU anche per effetto del rilascio di steroide da tutti i 4 poli ¹¹¹.

Il mantenimento della buona performance e di una stabilità dei parametri elettrici del quadripolare analoga ai nostri rilievi è confermato da diversi studi^{109, 111, 125, 126, 129}

- 3- Nel confronto tra i cateteri l'endpoint primario di efficacia del reverse remodeling non ha mostrato significative differenze, verosimilmente per il numero relativamente ridotto del campione analizzato. Considerando i valori assoluti e percentuali ottenuti (55,7 vs 64,1%), se la popolazione fosse stata più numerosa probabilmente la differenza tra i due gruppi sarebbe stata significativa, come mostrato da studi comparativi simili

al nostro che presentavano analoghi valori percentuali di rimodellamento ma che beneficiavano di una maggiore numerosità di popolazione ^{126, 129}. Come già precedentemente sottolineato, la scelta di un endpoint primario ecocardiografico deriva dal fatto che nei pazienti con scompenso cardiaco il reverse remodeling correla direttamente con la mortalità, come mostrato da diversi studi ^{28, 52, 120}: di fatto, quindi, questo dato fornisce indirettamente informazioni importanti sull'andamento clinico dei pazienti nel FU.

I nostri rilievi sulla quota di responder è in linea con quella degli studi di letteratura che attesta una risposta alla CRT dei cateteri bipolari intorno al 60% ^{12, 28, 41, 53, 119, 120, 129}

Lo studio Performer ¹²⁵ è stato il primo a valutare il reverse remodeling nei cateteri quadripolari, con una percentuale elevata pari al 67% (di cui 50% super responder e 17% responder). A nostra conoscenza, l'unico studio che abbia confrontato il reverse remodeling (riduzione dell'ESV > 15%) tra bipolari e quadripolari è quello di Ziacchi et al ¹²⁹, che ha riportato migliore reverse remodeling ecocardiografico a favore dei quadripolari (56 vs 68%, p=0,02).

Il MORE-CRT ¹²⁶ ha definito responder una riduzione dell'ESV > 10% (meno restrittivo di quanto usualmente definito dalla maggior parte degli studi in letteratura), e a 6 mesi la quota di responder era maggiore nei quadripolari rispetto ai bipolari (61,9% vs 56%, p=0,1). Lo studio di Yang ¹²⁷ non ha analizzato il reverse remodeling, ma un dato indiretto relativo al miglioramento della frazione di eiezione superiore al 5% rispetto al basale, con dati a favore del gruppo quadripolare (63% vs 50%) .

- 4- Nell'analisi dell'endpoint primario di sicurezza del catetere sinistro, il catetere quadripolare non ha dimostrato una superiorità di outcome rispetto al bipolare, ancora una volta per effetto della ridotta numerosità del campione e dell'incidenza bassa dell'evento nel corso del FU. Infatti, analizzando i valori, i cateteri bipolari hanno mostrato una quota di failure del catetere sinistro più che raddoppiata (12,1% vs 5%, p=0,21), soprattutto per effetto dell'instabilità del catetere: tale evento nel gruppo bipolare è avvenuto con incidenza doppia rispetto al gruppo dei quadripolari (10,6 vs 5%).

In studi comparativi con numerosità del campione decisamente maggiore del nostro, quando direttamente confrontati con il bipolare, la percentuale di failure del catetere sinistro risultava significativamente inferiore nei pazienti con quadripolare, con percentuali sostanzialmente del tutto sovrapponibili a quelle rilevate nel nostro studio

(2,7 vs 8%¹⁰⁹ - 2,7 vs 6%¹²⁸ - 3,7 vs 9,6%¹⁰⁵ - 4,6 vs 11,9%¹²⁷ - 5 vs 15%¹²⁹ rispettivamente per quadripolare e bipolare in tutta la serie).

In una ampia valutazione su 1000 pazienti (con analisi comparativa bipolari vs quadripolari all'impianto e nel FU a 6 mesi), il trial randomizzato MORE-CRT ha confermato un migliore profilo di sicurezza per i cateteri quadripolari: sono state analizzate tutte le complicanze intra-operatorie e post-operatorie a 6 mesi relative al catetere sinistro (fallimento dell'impianto, uso di vena lontano dal STS, instabilità del catetere, eccessivo rialzo delle soglie miocardiche o significativo PNS o basso margine di sicurezza, disattivazione della CRT, reintervento), ed è stato dimostrato un migliore profilo per il gruppo quadripolare (17 vs 25,6%, p=0,002), con differenze tra i due gruppi nel peri-operatorio (6,3 vs 12,1%), ma non nel FU a 6 mesi (7,1 vs 7,6%)

Tornando ai rilievi del nostro studio, le percentuali di dislocazione risultano sostanzialmente in linea con gli studi precedentemente pubblicati per i rispettivi cateteri bipolari^{12, 23, 45, 46, 100, 103, 112, 132, 133} e quadripolari^{102, 109, 116, 126, 131}, pur con le inevitabili differenze dovute a diversi FU e soprattutto diverse definizioni di dislocazione. Infatti la definizione di dislocazione in questo studio comprende sia le dislocazioni maggiori (perdita di cattura, dislocazione chiaramente evidente all'Rx torace in 2 proiezioni,) sia le micro-dislocazioni (rialzo della soglia miocardica > 2 V con associato aumento assoluto della soglia >1 V rispetto all'impianto o margine di sicurezza < 2 V con riduzione del margine di sicurezza di almeno 1 V rispetto all'impianto) analogamente ad altri studi^{125, 129}, proprio alla luce dell'importanza anche delle micro-dislocazioni nei vari endpoint. Questa definizione onnicomprensiva ha come conseguenza percentuali inevitabilmente più alte di "dislocazioni" rispetto a studi con definizioni più restrittive di dislocazione (in genere definite come evidenza radiografica di dislocazione o perdita di cattura o soglia miocardica inaccettabilmente elevata o necessità di reimpianto del catetere)^{102, 105, 109, 111}

Nell'impianto dei cateteri sinistri tradizionali (unipolari o bipolari) sono riportate percentuali di dislocazione molto variabili in funzione dell'epoca dello studio e soprattutto del FU considerato, pari al 3-10% degli impianti^{2, 45, 46, 100, 112, 117}. Uniformando la percentuale di dislocazione dei unipolari/bipolari ad un FU omogeneo di 6 mesi, la percentuale si aggira intorno al 6-8%^{12, 23, 45, 46, 100, 103, 112, 132} che aumenta al 10-11% con FU a 12 mesi^{45, 133, 134}. La maggior parte delle dislocazioni della popolazione analizzata si verificava nei primi mesi, la quasi totalità entro i primi 9-12

mesi. L'obiettivo ultimo del posizionamento dell'elettrocattetero sinistro è quello di garantire una stimolazione stabile in un sito di stimolazione desiderato. Questo di fatto è impedito o ostacolato dalla mancata stimolazione dal STS in più del 10% dei pazienti o per perdita di cattura o per dislocazione catetere o per effetto di una PNS o della soglia alta.^{12, 47, 99, 101, 106}

Per quanto riguarda i cateteri quadripolari, pur con FU estremamente variabile (da 3 mesi a 2,5 anni nei vari studi di letteratura), la dislocazione e il riposizionamento del catetere si presentano in letteratura con una quota intorno al 2-4% (1,3%¹²⁵- 1,7%¹¹¹, 2,7%^{109, 128} - 3,7%¹⁰⁵ - 4%¹⁰² - 4,2%¹²⁷ - 5%¹²⁹).

Alla luce di quanto esposto, considerando sia la definizione di “dislocazione”, sia il FU più lungo rispetto a tutti gli studi citati, i nostri dati presentano occorrenza di dislocazione del tutto in linea con la letteratura sia per i cateteri bipolari che per quelli quadripolari.

Inoltre, la percentuale di reinterventi sul catetere sinistro rilevata in questo studio (4,5% per i bipolari e 2,5% per i quadripolari) è sovrapponibile a quanto esposto in letteratura: 5-6% per i bipolari (5,2%¹⁰⁵ - 5,4%¹²⁷ - 6,3%¹⁰⁹ - 7,4%¹²⁹) e 2-3% per i quadripolari (1,3%¹²⁵ - 2%^{105, 127} - 2,3%¹⁰⁹ - 4,1%¹²⁹).

Nel nostro studio gli eventi avversi maggiori come le dislocazioni e reinterventi sono avvenuti nella maggioranza dei pazienti entro i primi 6 mesi (60% delle dislocazioni) e comunque entro i primi 12 mesi (80% delle dislocazioni), coerentemente agli studi riportati in letteratura^{12, 23, 45, 46, 100, 103, 112, 132, 134}

Una quota considerevole delle dislocazioni a 3-6 mesi dall'impianto avviene anche per effetto del reverse remodeling che riducendo i volumi ventricolari determina e modifica le strutture anatomiche del cuore con nuove relazioni spaziali tra il sistema cuore/vena e il sistema catetere, con nuovi rapporti topografici tra vena e catetere e possibili variazioni dell'angolo di entrata del catetere nel vaso e possibili conseguenti torsioni/trazioni del catetere⁴⁵. Di conseguenza tanto maggiore è il reverse remodeling, tanto maggiore è il rischio di dislocazione del catetere⁴⁵.

In conclusione, conformemente ad altre pubblicazioni^{105, 109, 127-129} anche questo studio ha confermato un ottimo profilo di sicurezza con bassa incidenza di failure del catetere sinistro dei cateteri quadripolari, che però non hanno raggiunto la superiorità rispetto ai bipolari (probabilmente per esiguità del campione del nostro studio)

5- Analizzando le complicanze relative alla PNS, alla gestione delle soglie miocardiche e del margine di sicurezza, abbiamo già analizzato al punto 2 della discussione la buona performance e la stabilità dei parametri elettrici di soglia e margine di sicurezza dei quadripolari nel corso del FU.

Oltre a questo, possiamo affermare che le maggiori possibilità di configurazione e la maggiore stabilità (come valore percentuale assoluto) del catetere quadripolare determinavano minori problematiche relative a soglie elevate o PNS clinicamente significativo.

Infatti, la quota di PNS clinicamente significativa era del 15% nei bipolari e del 10% nei quadripolari; di questi la riprogrammazione del catodo risolveva la PNS nel 50% dei casi per i bipolari e nel 75% dei casi con i quadripolari. La differenza tra i due gruppi, data la limitata numerosità del campione, non è risultata significativa.

Il gruppo dei quadripolari presentava una migliore gestione sia del rialzo delle soglie sia della riduzione del margine di sicurezza (eventi risolti con riprogrammazione nel 69% dei casi nel gruppo dei bipolari vs 86% nel gruppo dei quadripolari).

Questi dati sono in linea con altri studi di letteratura, che riportano una incidenza ampiamente variabile di PNS dei cateteri quadripolari (2,5-16%), in relazione alla diversa metodica di definizione della PNS e in relazione ai differenti FU considerati ^{102, 105, 109, 111, 125, 126, 127, 128} con valori mediamente intorno al 5-10%; questi studi hanno uniformemente evidenziato una migliore gestione della PNS rispetto ai cateteri bipolari dimostrando generalmente una risoluzione della PNS dal 97%¹¹¹ al 100% dei casi^{102, 104, 105, 109, 125}. In una quota minoritaria di studi la risoluzione della PNS mediante riprogrammazione del quadripolare era decisamente più bassa, 68-86% ^{127,128}

D'altra parte, i cateteri bipolari negli studi di confronto col quadripolare riportano in letteratura un'occorrenza della PNS intorno al 9-14%^{105, 109, 126, 127}, con una risoluzione della PNS mediante riprogrammazione inferiore ai cateteri quadripolari, e variabile dal 58 all'84% dei casi ^{105, 109, 127}. In accordo a questi dati, il nostro studio ha presentato anche una incidenza minore di problematiche relative al catetere sinistro (PNS clinicamente significativo o soglie miocardiche >2V o margine di sicurezza < 2 V) non risolte da riprogrammazione (2,6% vs 8,3%,)

Questo significa concretamente che 1 paziente su 12 nel gruppo bipolare (rispetto ad 1 paziente su 38 nel gruppo quadripolare) o deve rassegnarsi ad accettare una PNS clinicamente significativa con qualità della vita generalmente non soddisfacente

(stimolazione del frenico transitoria o ricorrente anche in funzione della postura, ma clinicamente evidente) o deve rassegnarsi ad accettare una longevità del device marcatamente inferiore per stimolazione miocardica ad output più elevato, con sostituzione del generatore più frequente e un conseguente maggiore rischio infettivo correlato all'intervento¹³⁵. In accordo con i nostri rilievi di un migliore margine di sicurezza per i cateteri quadripolari rispetto ai bipolari al FU (4,4 vs 3 V, p=0,0001), anche nello studio MORE-CRT¹²⁶ il margine di sicurezza >2 V si presentava in una quota significativamente maggiore di pazienti con catetere quadripolare (59%) piuttosto che bipolare (29%), con un margine di sicurezza mediamente maggiore per i quadripolari rispetto ai bipolari (4,5 vs 1,9 V).

Alla luce di tutte queste considerazioni, possiamo affermare che il catetere quadripolare, possedendo un maggior numero di configurazioni vettoriali e garantendo una maggiore stabilità nel vaso, rispetto al catetere bipolare ha evidenziato una triplice superiorità: migliore gestione della PNS, mantenimento di soglie di stimolazione più basse e garanzia di un più alto margine di sicurezza nel corso del FU, analogamente a quanto riportato da altri studi comparativi^{105, 109, 126, 129}

- 6- Il successo della procedura di impianto è stato elevato (>99%), risultato che si confronta favorevolmente con la elevata percentuale di successo di impianto dei recenti studi su bipolari e quadripolari 96-98%^{102, 109, 111}, con percentuale invece lievemente superiore rispetto a quanto riportato dai trial su cateteri bipolari di studi più datati come il CARE-HF (89%) o il MIRACLE/MIRACLE ICD/InSync II (92%) . Alcuni piccoli studi comparativi suggeriscono una significativa riduzione dei tempi procedurali di impianto e di fluoroscopia in favore dei quadripolari^{106,108, 109} ma la nostra esperienza – analogamente a quanto riportato anche dal trial MORE-CRT¹²⁶ -non ha evidenziato differenze nei tempi di impianto e fluoroscopia tra i due gruppi (125±32 vs 117±31 minuti con p=ns, per tempi di impianto rispettivamente in bipolari e quadripolari).

In questo studio l'impianto nel STS era numericamente maggiore nel gruppo quadripolare, senza significatività statistica (85 vs 79%). Alla luce di questi dati e analizzando le percentuali e i campioni di altri studi analoghi, è lecito presumere che con una numerosità maggiore della popolazione analizzata i risultati sarebbero stati significativi. Rispetto a questi dati, Forleo e colleghi¹⁰⁹ riportano un pacing dal STS sensibilmente minore sia per i quadripolari (73%) sia per i bipolari (65%), mentre i dati del nostro studio sono sovrapponibili a quelli di Ziacchi¹²⁵ e di Tomassoni¹⁰², dove il

STS era raggiunto rispettivamente nell'89% e nell'83% degli impianti con cateteri quadripolari, analogamente ad studi di qualche anno fa (TARGET⁵³ e STARTER¹¹⁹). Il nostro studio riporta un posizionamento e una stimolazione dalla sede laterale/posterolaterale sostanzialmente sovrapponibile per i 2 gruppi (83 vs 87,5%), con una maggiore – seppure non significativa – stimolazione da sede medio-basale dei quadripolari rispetto ai bipolari (85 vs 76%). Un catetere sinistro posizionato nel sito di stimolazione ottimale è un prerequisito fondamentale per un reverse remodeling favorevole al FU.

Studi precedenti suggeriscono che un posizionamento del catetere sinistro a livello dell'area con il maggior ritardo elettrico o meccanico migliora i risultati della CRT^{52, 92, 93}. Circa l'80-90% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva presenta il massimo ritardo in parete laterale mentre nei pazienti con cardiopatia ischemica solo il 20% ha il massimo ritardo situato nella parete laterale, poiché la sede della necrosi condiziona inevitabilmente l'attivazione elettromeccanica e in questi pazienti l'area maggiormente ritardata andrebbe indagata accuratamente con approccio paziente-specifico. Ad oggi, pur non esistendo un sito ottimale in senso assoluto, è pratica comune identificare la parete laterale/posterolaterale in sede media o medio-basale come l'area target per ottenere una buona resincronizzazione cardiaca, evitando sempre le zone cicatriziali. Le analisi del MADIT-CRT⁴⁰ hanno dimostrato che la stimolazione ventricolare sinistra in una posizione apicale raddoppia la tendenza all'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o la morte rispetto alla stimolazione basale. Spesso una posizione apicale distale è l'unica posizione stabile per effetto dell'incuneamento del catetere nel vaso. Con i cateteri quadripolari si può posizionare la punta in posizione distale per ottenere una maggiore stabilità, stimolando da elettrodi medio-basali per avere una migliore resincronizzazione: strategia che risulta chiaramente impossibile per un catetere bipolare.

- 7- Gli endpoint compositi non hanno evidenziato differenze tra i 2 gruppi: l'endpoint composito di mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco/reimpianto, dislocazione del catetere, disattivazione della CRT era meno frequente nel gruppo quadripolare (27,5 vs 40,9%) ma senza il raggiungimento della significatività statistica, presumibilmente per la ridotta numerosità del campione. Va sottolineata una migliore performance dei cateteri quadripolari con un forte trend verso la significatività (che viene sfiorata, $p=0,06$) per quanto riguarda tutti gli eventi avversi

non risolti, a conferma che quando aumentano il numero di eventi, seppure con un numero di pazienti relativamente basso, le differenze nei profili di sicurezza tra i due gruppi emergono distintamente.

- 8- Gli “hard endpoint” come la mortalità da tutte le cause e l’ospedalizzazione per scompenso cardiaco, pur con incidenza inferiore nel gruppo quadripolare (30 vs 41%), non hanno evidenziato differenze statisticamente significative.

Un registro osservazionale ¹⁰⁵ ha riportato un vantaggio in termini di mortalità nei pazienti con catetere quadripolare rispetto ai bipolari (13 vs 22%), anche se questo studio presenta importanti limitazioni relative alla differenze tra i 2 gruppi (prevalenza di cardiopatia ischemica e fibrillazione atriale significativamente più frequenti nel gruppo bipolare). Un recente studio non randomizzato, retrospettivo, osservazionale ¹³¹ su oltre 800 pazienti con CRT a stimolazione sinistra single-point (287 quadripolari e 560 non quadripolari suddivisi in 63 unipolari e 497 bipolari) con FU di 3,2 anni ha mostrato che il catetere quadripolare era significativamente associato a minor mortalità overall (HR 0,32), minore mortalità cardiaca (HR 0,36) e minori ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0,62). Inoltre, il quadripolare correlava a una minore mortalità conseguente a disfunzione ventricolare sinistra, mentre non emergevano differenze nella morte cardiaca improvvisa.

Altro dato estremamente importante rilevato da questo studio il fatto che la presenza di dislocazione del catetere sinistro o di PNS predicevano la mortalità totale, la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Al contrario, altri studi comparativi tra bipolari e quadripolari con una numerosità in genere decisamente più bassa, non hanno mostrato differenze sulla mortalità per tutte le cause ^{109, 127, 129, 130} analogamente a quanto osservato nella nostra analisi.

- 9- L’eziologia idiopatica (CMPD) risulta come l’unico predittore indipendente protettivo dall’evento mortalità (HR 0,34, p=0,05) all’analisi univariata, Tale variabile perde di significatività alla multivariata (p=0,14), probabilmente anche in relazione al numero relativamente esiguo di pazienti per questo tipo di analisi. Analogamente e verosimilmente per le stesse motivazioni, il volume telediastolico basale è l’unico predittore indipendente di ospedalizzazione per SC/reimpianto all’analisi univariata (HR 4,1), con perdita di significatività alla multivariata (p=0,16).

L’unico predittore indipendente di risposta alla CRT all’analisi univariata è la presenza di CMPD (OR 3,2, p=0,008). Questo è in linea con i dati presenti in letteratura, che

affermano che i più importanti predittori di rimodellamento inverso alla CRT sono l'eziologia non ischemica, il sesso femminile, il QRS basale maggiore di 150 msec con aspetto a BBS ^{4, 29}, essendo d'altra parte oramai consolidato che la cardiopatia ischemica e l'estensione della fibrosi e della necrosi risultano come fattori che riducono la quota di rimodellamento inverso ³⁵⁻³⁸

Non è stato possibile eseguire statisticamente l'analisi multivariata per mancanza di altri ulteriori predittori oltre alla CMPD per la risposta alla CRT.

10- Ogniqualvolta si presenta una innovazione tecnologica, ci si pone l'usuale domanda: "era veramente necessaria"? La risposta, analizzando i copiosi dati di letteratura (a cui si aggiungono quelli di questo studio), approda ad una risposta decisamente – e indubitabilmente – affermativa. Superato questo aspetto, la seconda inevitabile domanda che viene generalmente posta è se questa innovazione – che ha chiaramente un costo aggiuntivo rispetto alle precedente tecnologia- sia cost-effective. Ovvero, se i maggiori costi immediati che questa evoluzione tecnica comporta siano poi "ripagati" da effettivi vantaggi (non solo clinici, purtroppo, ma anche e soprattutto economici) nel medio/lungo termine. Gli studi di Forleo ¹³⁶ e Behar ¹³⁷ non lasciano dubbi riguardo questo aspetto. Nell'analisi monocentrica di Forleo ¹³⁶ su 193 pazienti (116 quadripolari e 77 bipolari, dal 2009 al 2012) con periodo medio di FU di 1,7 anni, il gruppo quadripolare ha mostrato una riduzione del 54% delle ospedalizzazioni per HF e re-intervento (eventi per paziente per anno 0,15 vs 0,32 nel confronto rispettivamente tra quadripolari e bipolari, $p=0,04$) a cui si associava una riduzione della spesa economica pari al 62% (430 euro/paziente l'anno per i quadripolari vs 1130 euro/paziente l'anno per i bipolari), con un risparmio netto statisticamente significativo di oltre 700 euro/paziente l'anno ($p=0,02$) determinato dalle minori ospedalizzazioni.

Tale dato, che emerge dalla realtà italiana, non è isolato. La meta-analisi di Behar ¹³⁷ su oltre 600 pazienti con CRT di 3 centri inglesi (319 quadripolari e 287 bipolari dal 2009 al 2014 con FU medio di quasi 30 mesi) ha analizzato i costi relativi alle ospedalizzazioni e ai dati sulla mortalità (differenze sulla estimated quality-adjusted life-year) nei 5 anni. I pazienti con quadripolare venivano ricoverati meno di quelli con bipolare (ricoveri per ogni causa 42% vs 55%) soprattutto per minori ospedalizzazioni per HF (16% vs 26%) o per sostituzione del generatore (2,8% vs 6,6%). Questo si traduce – in 5 anni- in un risparmio cumulativo di oltre 900 sterline (al cambio attuale corrispondenti a circa 1200 dollari e oltre 1000 euro) per i pazienti portatori di

quadripolare. Nell'analisi dei costi del sistema CRT-D, il maggiore costo derivante dall'uso di cateteri quadripolari è ampiamente compensato da minori eventi sfavorevoli nel corso del FU: ciò rende questa tecnologia altamente cost-effective rispetto al sistema bipolare.¹³⁷

Un'ultima considerazione che riguarda la situazione odierna. Mentre qualche anno fa il costo dei quadripolari – all'ingresso nel mercato dei cateteri sinistri- era superiore rispetto a quello dei bipolari, oggi le grandi case di produzione non hanno sostanziali differenze di prezzo per i cateteri sinistri, per cui i cateteri LV bipolari e quadripolari (e i correlati generatori ICD) presentano generalmente lo stesso costo: l'abbattimento dei costi per i cateteri quadripolari accentua ancora di più la cost-effectiveness di questa importante innovazione tecnologica.

2.5 - LIMITAZIONI

1- Il limite principale dello studio è dovuto alla sua natura non randomizzata: la decisione di usare un quadripolare o un bipolare era esclusivamente a discrezione del medico che eseguiva l'impianto e potrebbe essere stata talora in parte dettata anche dalle caratteristiche del paziente stesso. Tuttavia, mentre questo problema rappresenta un potenziale bias, le caratteristiche del paziente in entrambi i gruppi erano ben bilanciate e del tutto sovrapponibili.

2- La numerosità dei pazienti relativamente bassa di questo studio può avere precluso il rilievo di differenze significative sugli endpoint di mortalità, di ospedalizzazione per HF, di reverse remodeling e di failure del catetere sinistro: alla luce dei dati raccolti, un campione maggiore avrebbe probabilmente portato risultati significativi in alcuni di questi endpoint, come mostrato da alcuni studi a più alta numerosità^{126-129, 131, 136, 137}

3- Altro limite dello studio è la realizzazione monocentrica degli impianti

4- I cateteri bipolari e quadripolari utilizzati appartenevano a diversi brand del mercato e presentavano caratteristiche tecniche differenti, per esempio il diverso tipo di spaziatura interpolare per i cateteri quadripolari o il diverso numero di configurazioni potenzialmente possibili per migliorare la soglia di stimolazione o evitare la PNS. Ciò può avere influito in piccola parte sugli outcome, in particolare per quanto riguarda la PNS e la gestione delle soglie. Questo studio- d'altra parte- rispecchia il mondo reale ed è pertanto un report fedele di quanto accade quotidianamente nelle sale di elettrofisiologia

5- Quattro pazienti sono stati persi al FU e ciò può avere in minima parte influito sugli endpoint; va però sottolineato che tutti i pazienti persi al FU avevano eseguito comunque

l'ecocardiogramma post-impianto per valutare in tempo utile il reverse remodeling. Considerando l'esiguità dei pazienti persi e il tempo decisamente lungo di FU per questo tipo di studio (quasi 29 mesi), possiamo affermare che questo andamento rispecchi –ancora una volta- il mondo reale e la fisiologica raccolta dati dei centri ospedalieri

2.6. ADDENDUM SUL MULTI-POINT PACING (MPP)

I pazienti con il catetere quadripolare analizzati presentavano tutti una configurazione da single point pacing (per evitare fattori confondenti sono stati eliminati da tutte le analisi i pazienti con MPP). In realtà, ad oggi il MPP ha mostrato solo alcuni modesti miglioramenti emodinamici acuti ⁵⁸⁻⁶⁰ e in alcune ristrette casistiche l'evidenza di maggiore reverse remodeling del ventricolo sinistro, con diverse limitazioni: esiguità del numero di pazienti, mancanza di randomizzazione, brevità del FU, associata alla considerazione che il rilievo di un modesto aumento LV dp/dt max in acuto non si traduce automaticamente in un beneficio clinico nel FU (soprattutto se considerato nel lungo termine).

L'IDE study ¹³⁸ non ha aggiunto molto a quanto già si sapeva, ovvero: 1- il sistema MPP è sicuro (dato non scontato ma ampiamente prevedibile); 2- l'Endpoint di non inferiorità è stato raggiunto, ma senza alcun dato sulla superiorità e sull'effettiva efficacia rispetto all'abituale pratica clinica di single-point pacing; 3- il sistema MPP con dipolo largo funziona meglio delle altre configurazioni MPP (con una maggiore quota di responder rispetto alle altre configurazioni MPP). La stessa conclusione degli autori è laconica ed epigrafica: "MPP is safe and effective for treating heart failure. The study met the pre-specified hypothesis that response to MPP is noninferior to Bi-V pacing with a quadripolar left ventricular lead".

Il dati recentemente presentati (ma ad oggi non ancora pubblicati) del trial MORE-CRT MPP relativo al multipoint-pacing non hanno mostrato alcun beneficio della modalità di pacing multipoint rispetto a quella tradizionale biventricolare in 1900 pazienti trattati con CRT.

La fase 2 del trial, in cui è obbligatoria la massima separazione anatomica per ottenere il vettore di stimolazione bipolare più ampio possibile nel ventricolo sinistro, sarà completa presumibilmente a partire da marzo 2019.

2.7 – CONCLUSIONI

Lo sviluppo di cateteri quadripolari è stato sollecitato dalla necessità di compensare i limiti dei cateteri bipolari tradizionali. L'analisi comparativa tra i cateteri non ha evidenziato differenze per quanto riguarda mortalità, ospedalizzazione per HF/reimpianto, failure del catetere sinistro, reverse remodeling, gestione della PNS e impianto nel STS. Il gruppo quadripolare ha mostrato un trend verso la significatività per l'endpoint composito degli eventi avversi non risolti da riprogrammazione/reimpianto/disattivazione della CRT.

Il sistema quadripolare ha dimostrato soglie miocardiche di stimolazione e margini di sicurezza significativamente migliori dei bipolari (sia all'impianto sia al FU), con una elevata capacità di gestione della PNS e del rialzo dello soglie per effetto di un maggior numero di configurazioni di pacing disponibili rispetto al quadripolare.

Infine, i pazienti del gruppo quadripolare hanno mostrato una incidenza significativamente minore dell'endpoint composito di tutti gli eventi avversi, mostrando una quota quasi dimezzata di eventi rispetto al gruppo bipolare, con evidente beneficio clinico netto e NNT inequivocabilmente basso, pari a 5.

In conclusione, la significativa riduzione di tutti gli eventi avversi e il migliore profilo elettrico relativo alle soglie miocardiche e al margine di sicurezza rende il sistema CRT quadripolare superiore rispetto a quello bipolare nella pratica clinica.

RINGRAZIAMENTI

Passando dall'ospedale S. Orsola (la dolce culla della mia infanzia professionale) all'ospedale Bufalini -la mia nuova casa- le tante incognite lavorative sono state ampiamente compensate (e ricompensate) dalla felice adozione della grande famiglia dell'Electro-Team cesenate: il sorriso di Beatrice, la preparazione di Matteo, l'allegria di Silvia, le battute ciniche e il buonumore contagioso di Stefano e Roberto. E la saggezza di Armando, e la gioia di Sondra, e l'affinità con Maria Angela (sig.na Rottermeier).

Una particolare – e meritata- menzione di ringraziamento va al dottor Paolo Sabbatani che, nonostante gli immancabili momenti di difficoltà del gruppo, in questi due anni ha dimostrato una grande disponibilità e una notevole professionalità nella condivisione di questo comune percorso insieme, da affrontare con antica memoria e rinnovato slancio: Per Aspera Ad Astra.

Il futuro appartiene a coloro che credono alla bellezza dei propri sogni
Eleanor Roosvelt

Il mio trasferimento da Bologna a Cesena non ha minimamente scalfito la riconoscenza che devo al mio primo e insostituibile mentore, il dottor Matteo Ziacchi (emblema di dedizione e competenza), e al più fulgido esempio vivente di genio e sregolatezza: il dottor Mauro Biffi. Grazie a loro ho capito che la vita è la capacità di agire secondo la facoltà di desiderare.

Nel mondo
Nulla di grande
È stato fatto senza passione
Wilhelm F. Hegel

Rinnovo la mia gratitudine e la mia stima verso il dottor Igor Diemberger, il dottor Cristian Martignani, il Professor Claudio Rapezzi, il dottor Paolo Ortolani, la dottoressa Ferlito, il Professor Bonvicini, il Professor Boriani, il dottor Bracchetti, il dottor Melandri e il dottor Pasquale, che hanno contribuito alla mia formazione cardiologica, insegnandomi una cosa impagabile per il nostro lavoro: il metodo.

Da ognuno di loro ho imparato che “ci troviamo continuamente di fronte a una serie di grandi opportunità, brillantemente travestite da problemi insolubili” J. W. Gardner

Il pessimista si lamenta del vento
L'ottimista aspetta che cambi
Il realista aggiunge le vele
Nicolas de Chamfort

Ricordo con nostalgia le imprese nel campo (e nel dopo-campo) e le “zingarate” della gloriosa squadra di calcetto dei BudRegaz (Ghetto, Fiore, Pers, Fabri, Ale e Dani Poggi, Ale Albergamo, Zuppa, Cecco, Andrea, Ansa, Pier). Non posso infine dimenticare tutti gli amici che hanno reso i miei anni di cardiologia degni di essere vissuti: Gabriele Ghetti, Simone Longhi, Christian Gagliardi, Diego Della Riva, Gaia Mazzanti, Fabio Coccolo, Jessica Frisoni, Valentina Mantovani, Enrico Gotti, Andrea Mazzotti, Giulia Massaro, Gianni Dall’Ara, Alessandro Marziali.

*Life is what happens to you
While you're busy making other plans
John Lennon*

Un abbraccio simbolico ai miei amici di sempre. Insieme a loro sono cresciuto e con loro condivido da sempre il sentiero della vita. Grazie a loro sono diventato ciò che sono (ora sapete a chi dare la colpa): Emiliano, Alan, Niccolò, Stefano (Olly) e Dalila, Ago, Made, Cecco, Mirco, Zak, Nicolas, Cedro, Enrico (Mela), Davide, Fede (Bomber), Ghetti, Batto, Camo, Filo. Grazie agli amici -furbi e non- ho fatto mia una grande verità del saggio Aristotele: “il vero scopo del lavoro è quello di guadagnarsi il tempo libero”.

*La vita è un istante soltanto,
soltanto un dissolversi di noi stessi, negli altri.
Boris Pasternak*

Un immancabile e doveroso pensiero di gratitudine va alla mia bellissima famiglia. Mio zio Davide, i miei nonni Iva e Arnaldo, Gino e Anna. E poi, i miei genitori: *l'essenziale invisibile agli occhi*: mia mamma Lorella e mio babbo Renzo E, infine, Alice, *lo dolce ber, che mai non m'avria sazio*, e ciò che dà senso alle mie giornate, Leonardo e Lorenzo. Grazie a loro ho capito che le cose vere della vita non si studiano né si imparano: si incontrano.

*La vita è ciò che facciamo di essa.
I viaggi sono i viaggiatori.
Ciò che vediamo non è ciò che vediamo,
ma ciò che siamo.
Fernando Pessoa*

La felicità non è il traguardo, ma la strada per raggiungerlo.

LEGENDA ACRONIMI

BBS:	Blocco di branca sinistra
CRT:	Cardiac Resynchronization Therapy, terapia di resincronizzazione cardiaca
FU:	Follow up
HF:	Heart Failure – Scompenso cardiaco
LVEDV:	Left Ventricular End Diastolic Volume, volume telediastolico del ventricolo sn
LVESV:	Left Ventricular End Systolic Volume, volume telesistolico del ventricolo sn
LVEF:	Left ventricular ejection fraction, frazione di eiezione ventricolare sinistra
MPP:	Multi-Point Pacing
ms o msec:	millisecondi
OMT:	Optimal medical therapy, terapia medica ottimale
PNS:	Phrenic nerve stimulation, stimolazione del nervo frenico
SC:	Scompenso cardiaco
STS:	Sito target di stimolazione

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;119:480-6.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure(CARE-HF). *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
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* 2010;159:1052-1058 e1.
4. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
5. Bertini M, Sengupta PP, Nucifora G, et al. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1425-35.
6. Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:402-10.
7. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, et al. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:483-8.
8. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
9. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1748-57.
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. (COMPANION) *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
13. 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;32:1825-31.
14. 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;35:1221-7.
15. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;59:294-300.
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;99:2993-3001.
17. 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;29 Suppl 2:S2-10.
 18. 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;21:2249-55.
 19. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.
 20. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
 21. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
 22. 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;52:1834-43.
 23. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
 24. Nordbeck P, Seidl B, Fey B, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of electrical storm. *Int J Cardiol* 2010;143:330-6.
 25. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454-62.
 26. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395-405.
 27. Sullivan RM, Murillo J, Gerritse B, et al. Do baseline diastolic echocardiographic parameters predict outcome after resynchronization therapy? Results from the PROSPECT trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:214-20.
 28. 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;53:483-90.
 29. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-7.
 30. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
 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;53:765-73.
 32. 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;35:189-96.

33. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061-72.
34. 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;91:684-8.
35. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-85.
36. Leyva F, Foley PW, Chalil S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:29.
37. 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;60:1659-67.
38. 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;99:657-60.
39. 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;4:1155-62.
40. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159-66.
41. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J* 2013;34:1396-403.
42. 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;29:1081-8.
43. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:884-8.
44. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007;100:1002-6.
45. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Left ventricular lead stabilization to retain cardiac resynchronization therapy at long term: when is it advisable? *Europace* 2014;16:533-40.
46. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. 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;46:2348-56.
47. 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;58:995-1000.
48. Krum H, Lemke B, Birnie D, et al. A novel algorithm for individualized cardiac resynchronization therapy: rationale and design of the adaptive cardiac resynchronization therapy trial. *Am Heart J* 2012;163:747-752 e1.

49. Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. 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;9:1807-14.
50. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469-75.
51. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-60.
52. 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.
53. 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;59:1509-18.
54. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427-34.
55. Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies: current applications and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2006;11:313-23.
56. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-9.
57. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, et al. Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *Int J Cardiol* 2009;133:87-94.
58. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm* 2015.
59. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Multipoint left ventricular pacing in a single coronary sinus branch improves mid-term echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:58-63.
60. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm* 2014;11:394-401.
61. 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.
62. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD, et al. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006;3:148-54.
63. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;1:562-7.
64. Delnoy PP, Ritter P, Naegele H, et al. Association between frequent cardiac resynchronization therapy optimization and long-term clinical response: a post hoc

- analysis of the Clinical Evaluation on Advanced Resynchronization (CLEAR) pilot study. *Europace* 2013;15:1174-81.
65. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157-65.
 66. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078-84.
 67. 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;24:933-9.
 68. Zhang Q, Fung JW, Chan YS, et al. The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2008;124:211-7.
 69. 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;46:2298-304.
 70. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660-8.
 71. Abraham WT, Gras D, Yu CM, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2010;159:944-948 e1.
 72. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, et al. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2305-10.
 73. Lee KL, Burnes JE, Mullen TJ, et al. Avoidance of right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy improves right ventricular hemodynamics in heart failure patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:497-504.
 74. Vollmann D, Luthje L, Schott P, et al. Biventricular pacing improves the blunted force-frequency relation present during univentricular pacing in patients with heart failure and conduction delay. *Circulation* 2006;113:953-9.
 75. Birnie D, Lemke B, Aonuma K, et al. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: analysis of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2013;10:1368-74.
 76. 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;102:1373-7.
 77. Bertini M, Marsan NA, Delgado V, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular twist. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1317-25.
 78. Zuber M, Toggweiler S, Roos M, et al. Comparison of different approaches for optimization of atrioventricular and interventricular delay in biventricular pacing. *Europace* 2008;10:367-73.
 79. Bertini M, Valzania C, Biffi M, et al. Interventricular delay optimization: a comparison among three different echocardiographic methods. *Echocardiography* 2010;27:38-43.
 80. Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25:1031-9.

81. Kapetanakis S, Bhan A, Monaghan MJ. Echo determinants of dyssynchrony (atrioventricular and inter- and intraventricular) and predictors of response to cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25:1020-30.
82. 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;151:1050-8.
83. 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;115:2136-44.
84. 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;85:1154-6, A9.
85. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:155 e1-7.
86. Thibault B, Ducharme A, Harel F, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation* 2011;124:2874-81.
87. Saxon LA. Left ventricular versus biventricular for cardiac resynchronization therapy: comparable but not equal. *Circulation* 2011;124:2803-4.
88. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2012;14:652-60.
89. Jansen AH, van Gelder BM. Visual LV motion and invasive LVdP/dtmax for selection and optimisation of cardiac resynchronisation therapy. *Neth Heart J* 2008;16:S32-5.
90. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
91. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:2516-24.
92. Singh JP, Fan D, Heist EK, et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006;3:1285-92.
93. Zanon F, Baracca E, Pastore G, et al. Determination of the longest inpatient left ventricular electrical delay may predict acute hemodynamic improvement in patients after cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:377-83.
94. 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.
95. 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.

96. 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.
97. 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;19:489-94.
98. Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of quadripolar left ventricular leads improves the hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:326-33.
99. Champagne J, Healey JS, Krahn AD, et al. The effect of electronic repositioning on left ventricular pacing and phrenic nerve stimulation. *Europace* 2011;13:409-15.
100. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, 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;86:405-10.
101. Biffi M, Zanon F, Bertaglia E, et al. Short-spaced dipole for managing phrenic nerve stimulation in patients with CRT: the "phrenic nerve mapping and stimulation EP" catheter study. *Heart Rhythm* 2013;10:39-45.
102. Tomassoni G, Baker J, Corbisiero R, et al. Postoperative performance of the Quartet(R) left ventricular heart lead. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:449-56.
103. Knight BP, Desai A, Coman J, et al. Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72-7.
104. 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;9:1822-8.
105. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* vol 26, pp 540-546; May 2015
106. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, et al. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm* 2011;8:31-7.
107. Sperzel J, Danschel W, Gutleben KJ, et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace* 2012;14:365-72.
108. Arias MA, Pachon M, Puchol A, et al. Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single-center prospective database. *Cardiol J* 2012;19:470-8.
109. Forleo GB, Di Biase L, Panattoni G, et al. Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;42:59-66.
110. Biffi M, Foerster L, Eastman W, et al. Effect of bipolar electrode spacing on phrenic nerve stimulation and left ventricular pacing thresholds: an acute canine study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:815-20.
111. Crossley GH, Biffi M, Johnson B, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: Primary results of the Attain Performa Quadripolar Left Ventricular Lead Study. *Heart Rhythm* 2015;12:751-8.

112. Gras D, Bocker D, Lunati M, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace* 2007;9:516-22.
113. Crossley GH, Exner D, Mead RH, et al. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm* 2010;7:472-8.
114. 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;12:825-9.
115. 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.
116. Yee R, Gadler F, Hussin A, et al. Novel active fixation mechanism permits precise placement of a left ventricular lead: early results from a multicenter clinical study. *Heart Rhythm* 2014;11:1150-5.
117. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-93.
118. Geller L, Szilagyi S, Zima E, et al. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm* 2011;8:845-50.
119. Adelstein E, Alam MB, Schwartzman D, et al. Effect of echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] trial). *Am J Cardiol* 2014;113:1518-22.
120. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;12:524-30.
121. Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:484-9.
122. Abozguia K, Leyva F. Targeting viable myocardium in cardiac resynchronization therapy using a multipolar left ventricular lead. *Circulation* 2011;123:e617-8.
123. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105-12.
124. Chalil S, Foley PW, Muyhaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007;9:1031-7.
125. Ziacchi M, Saporito D, Zardini M, Luzi M, Quartieri F, Morgagni G, De Maria E, Bertini M, Carinci V, Boriani G, Biffi M. Left Ventricular Reverse Remodeling Elicited by a Quadripolar Lead: Results from the Multicenter Per4mer Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Mar;39(3):250-60. doi: 10.1111/pace.12792. Epub 2016 Jan 11.
126. Boriani G., Connors S., Kalarus Z, et al. Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months. Results of the MORE-CRT Randomized Trial; *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:212–20

127. Yang M, Li X, Liang J et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy using left ventricular quadripolar leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May 25. doi: 10.1111/pace.13388.
128. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, et al. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2017 Jan - Feb;17(1):3-7. doi: 10.1016/j.ipej.2016.10.008.
129. Ziacchi M, Diemberger I, Corzani A, Martignani C, Mazzotti A, Massaro G, Valzania C, Rapezzi C, Boriani G, Biffi M; Cardiac resynchronization therapy: a comparison among left ventricular bipolar, quadripolar and active fixation leads; *SCIENTIFIC REPORTS* (2018) 8:13262 | DOI:10.1038/s41598-018-31692-z
130. Leshem E; Suleiman M; Laish-Farkash A. et al; Impact of quadripolar LV leads on heart failure hospitalization rates among patients implanted with CRT-D: data from the Israeli ICD Registry; *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* (2018) 51:5–12
131. Leyva F, Zegard A, Qiu Tet al. Cardiac Resynchronization Therapy Using Quadripolar Versus Non-Quadripolar Left Ventricular Leads Programmed to Biventricular Pacing With Single-Site Left Ventricular Pacing: Impact on Survival and Heart Failure Hospitalization. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007026. DOI: 10.1161/JAHA.117.007026.)
132. 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;87:119-20.
133. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1826-31.
134. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Left ventricular lead stabilization to retain cardiac resynchronization therapy at long term: when is it advisable? *Europace*. 2014 Apr;16(4):533-40
135. Diemberger I, Mazzotti A, Massaro G, et al. From lead management to implanted patient management: systematic review and metaanalysis of the last 15 years of experience in lead extraction. *Expert Rev Med Devices* 2013;10: 551–73.
136. Forleo GB, D Biase L, Bharmi R et al, Hospitalization rates and associated cost analysis of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator and quadripolar vs. bipolar left ventricular leads: a comparative effectiveness study. *Europace* (2015) 17, 101–107
137. Behar JM et al; Cost-Effectiveness Analysis of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads for Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy in a Large, Multicenter UK Registry; *JACC Clinical Electrophysiology* , 2 0 1 7, 3; 107-116
138. Niazi I, Baker J , Corbisiero R et al. MPP Investigators. Safety and Efficacy of Multipoint Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy: The MultiPoint Pacing Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Dec 26;3(13):1510-1518. doi: 10.1016/j.jacep.2017.06.022.