

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” TIMIȘOARA,
FACULTATEA DE MEDICINĂ,
DEPARTAMENTUL DE CARDIOLOGIE**

ȘOȘDEAN V.D.L. RALUCA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL STIMULĂRII BIVENTRICULARE CU
SONDE TIP VDD ÎN TRATAMENTUL
INSUFICIENȚEI CARDIACE**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. PESCARIU SORIN**

**Timișoara
2016**

Cuvinte cheie: terapie de resincronizare cardiacă; sisteme biventriculare VDD; electrod flotant; complicații; performanță electrofiziologică; performanță clinică; performanță ecocardiografică; responder; optimizare; poziție sondă ventriculară stângă.

INTRODUCERE

Terapia de resincronizare cardiacă este o terapie relativ nouă și revoluționară pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu funcție sistolică redusă, refractară la tratament medicamentos maximal. Insuficiența cardiacă cu funcție sistolică redusă este sindromul indus de către toate afecțiunile cardiace care afectează contractilitatea miocardică, motiv pentru care este una dintre cele mai frecvente probleme de sănătate cu o prevalență în creștere, cu o morbi-mortalitate similară cu cea a celor mai frecvente tipuri de neoplasm, fiind totodată cea mai frecventă cauză de spitalizare. Prognosticul a rămas sumbru în ciuda evoluției metodelor de diagnostic și tratament.

Terapia de resincronizare cardiacă restabilește sincronismului de contracție, ameliorează regurgitarea mitrală în caz că există, ameliorează funcția sistolică a ventriculului stâng, și în timp, induce regresia remodelării patologice cu reducerea volumelor cardiace. Această terapie s-a dovedit a ameliora calitatea vieții, a reduce rata de spitalizare pentru insuficiență cardiacă respectiv a scădea în mod semnificativ mortalitatea. Din păcate însă un procent de 30-40% din pacienți nu răspund optim la această terapie, acest aspect fiind intens cercetat în prezent, în ceea ce privește cauzele și modul de ameliorare. Locul de plasare al sondei de sinus coronar care deservește ventriculul stâng, care în mod ideal ar trebui să deservească segmentul cu contracția cea mai întârziată, respectiv programarea individualizată a intervalelor atrioventricular și interventricular și rezolvarea altor afecțiuni concomitente, ameliorează răspunsul și scad rata nonresponderilor. Totodată, în prezent, terapia de resincronizare cardiacă este implementată prin sisteme complexe cu un număr mare de sonde (3 sonde), care necesită un timp prelungit de implant și de fluoroscopie, cu creșterea riscului de complicații legate de implant, în ciuda eforturilor depuse pentru a le diminua.

Motivația principală a efectuării acestui studiu constă în faptul că această terapie se află încă în curs de dezvoltare în ceea ce privește modul de implementare și programare. Studiile au demonstrat că rata complicațiilor legate de implantul de dispozitive cardiace electronice implantabile este în continuă creștere, disproporționată față de creșterea numărului de astfel de intervenții, iar numărul mare de sonde s-a dovedit a se corela semnificativ atât cu infecțiile cât și cu deplasările de sonde. Acestea au o contribuție serioasă la pierderea beneficiilor induse de terapia de resincronizare.

Astfel, scopul principal al acestui studiu este de a propune sistemele de resincronizare VDD, cu două sonde ca alternativă la sistemele consacrate tip DDD, cu 3 sonde, prin demonstrarea fezabilității și eficienței acestor sisteme la pacienți atent selecționați, cu funcție atrială păstrată, ținând o eficiență cel puțin

comparabilă cu cea a sistemelor consacrate. Aceasta prin demonstrarea posibilelor beneficii din punct de vedere al ratei complicațiilor ce necesită reintervenție și prin demonstrarea eficienței electrofiziologice respectiv clinice și ecocardiografice atât la modul general cât și ținând cont de cele două variabile importante din punct de vedere al răspunsului la terapie și pe care le-am considerat importante la descrierea comparativă a eficienței unui nou sistem: poziția sondei ventriculare stângi și individualizarea programării.

În sprijinul acestei propuneri stă faptul ca modul VDD (funcțional) este cel mai preferat în prezent, fiind considerat cel mai benefic, în urma studiilor efectuate, precum și rapoartele favorabile din literatură în acest sens și experiența cu aceste sisteme în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara. Datele existente sunt precare însă, pe un număr mic de pacienți. Temerea legată de aceste sisteme constă într-o posibilitate mai mare de subdetecție atrială care ar duce la pierderea sincronismului precum și lipsa stimulării atriale, însă rezultatele studiilor efectuate pe sisteme VDD simple au demonstrat o funcționare foarte bună a acestora în acest sens, dacă sunt implantate la pacienți selecționați. Desigur, sistemele de resincronizare sunt implantate la pacienți cu o altă patologie, cu dimensiuni crescute ale cordului și cu o structură diferită a miocardului, situație care necesită un studiu amănunțit.

Importanța și complexitatea acestui studiu constă în faptul că adresează o problemă de top la ora actuală și anume propunerea unei modalități de ameliorare a prognosticului pacientului cu terapie de resincronizare cardiacă cel puțin din punct de vedere al ratei complicațiilor, care induc mai departe pierderea resincronizării, necesitatea de reintervenție, uneori necesitatea de explantare a întregului sistem cu implantul altuia nou, într-o poziție diferită etc. Ar fi evitate astfel consturi suplimentare semnificative de spitalizare/reintervenție/schimbare sistem, cu posibila creștere a disponibilității acestei terapii, din start foarte costisitoare. Noul sistem este analizat în această lucrare din majoritatea punctelor importante de vedere, ținând cont de cele mai noi descoperiri în domeniu, fiind primul studiu de tip cohortă condus în acest sens.

ASPECTE GENERALE- PACIENT- SISTEM DE STIMULARE, TEHNICĂ DE IMPLANT

Terapia de resincronizare cardiacă la pacienții analizați în cadrul acestei lucrări a fost implementată respectând ghidurile în curs și protocoalele existente în spital. Ambele sisteme de resincronizare atât VDD cât și DDD, au fost implantate la pacienți în ritm sinusal. Sistemele de resincronizare VDD însă au fost implantate la pacienți atent selecționați, cu un atriu stâng sub 5cm, un atriu drept mai mic decât atriul stâng, fără episoade de fibrilație atrială documentate și cel mai important, fără boală de nod sinusal dat fiind lipsa teoretică a sistemelor VDD de a stimula atriul prin electrodul atrial flotant. Pentru început, aceste sisteme au fost implantate la pacienți la care implantul

unor sisteme cu 3 sonde ar fi fost riscant, saun în cazul indisponibilității acestora.

Tehnica de implant preferată a fost cea prin dublu abord venos, atât cefalic prin tehnica disecției directe ("cut down") cât și subclavicular prin puncție utilizând tehnica Seldinger. La plasarea sondei VDD s-a avut în vedere poziționarea dipolului atrial la nivelul porțiunii superioare sau medii a atrului drept precum și obținerea unui prag acut de detecție atrială de cel puțin 1mV.

Sondele VDD au fost alese cu atenție, special pentru pacienți cu cardiomiopatie dilatativă, cu o distanță interelectrod $\geq 15\text{cm}$ (sondele de defibrilare VDD având o distanță interelectrod de 17 cm), cu un dipol atrial de $\geq 3\text{cm}$.

Sistemele VDD au fost programate cu o frecvență minimă de stimulare de 40-45b/min, doar excepțional 50b/min, iar sensibilitatea a fost setată la valorile maxime corespunzătoare fiecărui tip de dispozitiv în parte pentru păstrarea într-un procent cât mai mare a sintrionismului atrio-biventricular. Sistemele de resincronizare DDD au fost programate cu o frecvență minimă de stimulare de 45-50b/min, doar excepțional cu 60b/min.

STUDIU I- CONTRIBUȚII PRIVIND CARACTERIZAREA AVANTAJELOR SISTEMELOR VDD DIN PUNCT DE VEDERE AL COMPLICAȚIILOR SURVENITE

SCOP

Scopul acestui studiu a fost de a investiga comparativ rata de complicații legate de sistemul de stimulare, care au necesitat reintervenție, pentru a caracteriza posibilele avantaje pe care sistemele de resincronizare VDD le pot avea față de sistemele de resincronizare DDD.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost incluși în studiu în mod retrospectiv pacienții implantați cu sisteme de resincronizare cardiacă între 01.01.2000 și 01.06.2015 de către același medic operator, care au fost urmăriți postimplant pentru o perioadă de minim 1 an. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri, un grup de studiu incluzând pacienți implantați cu dispozitive de resincronizare VDD și un grup control incluzând pacienți implantați cu dispozitive de resincronizare DDD. Caracteristicile de bază ale pacienților, perioadele de urmărire/perioadele până la reintervenție și în special caracteristicile clinice, electrocardiografice și ecocardiografice ale pacienților precum și parametrii legați de dispozitiv și intervenția de implant care ar fi putut influența rata de complicații au fost prelevate din documentele existente în arhiva spitalului respectiv a Laboratorului de electrofiziologie.

Cele două grupuri au fost comparate din punct de vedere al complicațiilor care au necesitat reintervenție, analizate din documentele din spital, constând în complicații infecțioase legate de sistem respectiv din punct de vedere al complicațiilor legate de sonde. Aceasta după ce în prealabil a fost

verificată similaritatea grupurilor din punct de vedere al caracteristicilor menționate. În plus, a fost evaluată și influența anumitor variabile asupra ratei acestor complicații.

REZULTATE

Au fost incluși în studiu un număr de 209 pacienți, 55 cu sisteme VDD și 154 cu sisteme DDD, care au fost urmăriți per global pentru o perioadă de 54 de luni cu limite între 12 și 154 de luni ($59,91 \pm 44,2$ luni pentru grupul de studiu vs $47,66 \pm 30,8$ pentru grupul control, $p = 0,07$).

Cele două grupuri de pacienți au fost similare din punct de vedere al majorității caracteristicilor și parametrilor care ar putea influența rata de complicații. Excepțiile au constat în numărul de pacienți care au prezentat fibrilație atrială paroxistică (24,67% din pacienții din grupul control) respectiv numărul de pacienți implantați defibrilator cu (9,09% vs 35,71%, $p < 0,001$). Totodată, după cum era de așteptat, tehnica de implant utilizată a diferit între cele două grupuri. Numărul de pacienți cu un număr ≥ 2 sonde pe aceeași venă a fost diferit (67,27% în grupul de studiu față de 100% în grupul control, $p < 0,001$). Influența acestor variabile asupra complicațiilor la pacienții incluși în acest studiu s-a dovedit a fi însă nesemnificativă: fibrilație atrială asupra infecțiilor- odds ratio, 1,39 [0,4-4,83], $p = 0,59$; sistem de resincronizare cu defibrilator asupra infecțiilor- odds ratio, 2,67 [0,89-8,00], $p = 0,07$; număr ≥ 2 sonde pe aceeași venă- odds ratio, 3,04 [0,38-23,76], $p = 0,28$.

Rata complicațiilor ce au necesitat reintervenție a fost semnificativ mai mică la grupul de studiu: 6 (10,09%) față de 38 (24,67%), $p = 0,03$. Luate separat, deplasările de sonde (9,09% vs 16,23%, $p = 0,19$) și exteriorizările (1,81% vs 8,44%, $p = 0,09$) au prezentat un trend de concentrare la sistemele DDD, dar fără a atinge pragul de semnificație statistică. Complicațiile au apărut după o perioadă medie de 13 luni, similară între cele două grupuri, cu un minim la 0 luni pentru complicațiile acute și un maxim la 71 de luni.

Atât din analiza prin regresie logistică univariată cât și multivariată, în care au fost analizate 4 variabile cu potențial efect asupra creșterii numărului de complicații infecțioase cum sunt reintervențiile, dispozitivele cu 3 sonde, defibrilatoarele, dispozitivele resterilizate, a reieșit că reintervențiile au o rată a probabilității de apariție a unei infecții legată de dispozitiv semnificativ mai mare (odds ratio, 3,97 [1,31- 12,01], $p = 0,01$, odds ratio ajustat, 4,97 [1,55- 15,93], $p = 0,007$).

CONCLUZII DE ETAPĂ

Implantarea sistemelor VDD pentru terapia de resincronizare cardiacă este fezabilă și mai sigură decât implantarea sistemelor consacrate de tip DDD, fiind însoțită de mai puține complicații, cu ameliorarea prognosticului pacientului din acest punct de vedere. Reintervențiile la nivelul dispozitivului sunt însă un predictor independent puternic și reconfirmat pentru complicații infecțioase.

STUDIU II- CONTRIBUȚII PRIVIND EFICIENȚA CLINICĂ, ECOCARDIOGRAFICĂ ȘI ELECTROFIZIOLOGICĂ A SISTEMELOR VDD

SCOP

Scopul acestui studiu este de a analiza modul de funcționare al sistemelor de resincronizare VDD referitor la capacitatea implementării și menținerii terapiei de resincronizare cardiacă cu reflectarea acesteia asupra evoluției pe termen lung a pacientului din punct de vedere clinic și ecocardiografic.

MATERIALE ȘI METODE

Din cei 209 pacienți incluși în studiul efectuat pentru îndeplinirea primului obiectiv de etapă, au fost selectați pentru efectuarea acestui studiu pacienții la care au fost disponibile date exacte referitoare la evoluția lor clinică apreciată prin ameliorarea clasei NYHA, date referitoare la evoluția ecocardiografică, apreciată prin ameliorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng evaluată prin metoda biplană Simpson, respectiv despre modul de funcționare al sistemului de resincronizare apreciată prin procentul de stimulare biventriculară, procentul de stimulare în mod VVI, procentul de stimulare în mod DDD și procentul de detecție ventriculară ca surogat al subdetecției atriale, investigate pe o perioadă de minim 3 luni. Tot în acest sens a fost evaluat și pragul cronic de detecție atrială comparativ cu pragul acut. Condiția a fost ca aceste date să fi fost evaluate pe termen lung (în general după mai mult de 2 ani după implant) pe cât posibil în aceeași perioadă. La majoritatea pacienților acestea au fost obținute retrospectiv din documentele existente în arhiva spitalului, respectiv din înregistrările salvate în memoria programatoarelor prin analiza diagnosticelor acestora respectiv a histogramelor de frecvență, dar la unii pacienți au fost prelevate prospectiv în urma evaluării clinice și ecocardiografice respectiv a interogării dispozitivului, în urma semnării unui formular de consimțământ informat.

Acești pacienți au fost împărțiți la rândul lor în două grupuri, de studiu cu sisteme VDD, respectiv control cu sisteme DDD, care în urma analizei din punct de vedere al caracteristicilor și parametrilor care ar putea influența rezultatele, au fost comparate din punct de vedere al variabilelor menționate. În plus, a fost analizat efectul pe care îl poate avea stimularea VVI respectiv procentul mai mic de stimulare biventriculară. Menționăm că ameliorarea clasei NYHA a fost analizată atât ca valori absolute cât și ca ameliorare de cel puțin o clasă, frecția de ejeție a ventriculului stâng atât ca valori absolute cât și ca ameliorare de cel puțin 5%, iar procentele de stimulare într-un anumit mod au fost evaluate atât ca valori absolute cât și repartizate pe intervale

REZULTATE

Au fost incluși în vederea efectuării acestui studiu un număr de 110 pacienți, dintre care 33 cu sisteme VDD respectiv 77 cu sisteme DDD,

grupurile fiind similare din punct de vedere al caracteristicilor și parametrilor de bază care ar fi putut influența rezultatele. Evaluările au fost efectuate în medie după $43,61 \pm 33,33$ luni, iar interogarea dispozitivelor a fost efectuată pe o perioadă medie de $7,6 \pm 6,78$ luni, fără diferențe semnificative între grupuri.

După cum era de așteptat modul de stimulare a diferit semnificativ între grupuri, la sistemele DDD decelându-se o stimulare în mod DDD propriu-zis de $15,97 \pm 23,2\%$ care nu a fost decelat la sistemele VDD, dar problema este că la sistemele VDD a apărut un mic procent de stimulare VVI, în valori absolute de $2,06 \pm 2,49\%$. Aceasta a fost decelată la 48,48% dintre pacienți, la marea majoritate fiind cuprinsă între 1 și 10%. Stimularea biventriculară pentru resincronizare a fost în schimb similară între cele două grupuri, atât ca valoare absolută ($98,07 \pm 2,86$ versus $97,02 \pm 7,65$, $p = 0,45$) cât și pe intervale ($72,72\%$ peste 98%, $21,21\%$ între 93-98% și $6,06\%$ sub 93% versus $79,2\%$ peste 98%, $11,68\%$ între 93-98% și $9,09\%$ sub 93%, $p = 0,45$). Detecția ventriculară care cuprinde aritmiile ventriculare dar și complexele ventriculare proprii rezultate ca urmare a subdetecției atriale a fost similară între grupuri ($24,24\%$ versus $12,98\%$). Un minus al sistemelor VDD a fost faptul că deși au prezentat un prag acut de detecție foarte bun, similar cu cel al sistemelor DDD ($3,55 \pm 1\text{mV}$ versus $3,81 \pm 1,07$, $p = 0,57$), pragul cronic a diferit semnificativ ($1,82 \pm 1,63\text{mV}$ versus $3,29 \pm 1,25\text{mV}$, $p = 0,01$), de aici reieșind o variabilitate mai mare în timp a acestuia ($1,73 \pm 0,81\text{mV}$ versus $0,59 \pm 1,33\text{mV}$, $p = 0,05$). Cu toate acestea rata de subdetecție atrială pare să nu fi fost semnificativ mai mare, sau cel puțin nu a contribuit semnificativ mai mult la pierderea resincronizării.

Ameliorarea clinică a fost similară între grupuri: 22 (66,66%) dintre pacienți au prezentat ameliorare cu o clasă NYHA, 8 (24,24%) cu 2 clase NYHA față de 50 (64,93%) cu o clasă, 11 (14,28%) cu două clase și 1 (1,3%) cu 3 clase, $p = 0,34$; 27 de pacienți (81,81%) față de 65 (84,41%) au prezentat ameliorarea clasei NYHA cu cel puțin o clasă, $p = 0,73$. De asemenea ameliorarea fracției de ejeecție a fost similară: $12 \pm 6,44\%$ față de $9,72 \pm 6,6$, $p = 0,09$, cu 30 (90,9%) din pacienți prezentând o ameliorare de cel puțin 5% față de 68 (88,3%), $p = 0,68$.

Analiza prin tehnica planificării de experimente pentru sistemele VDD, a demonstrat prin suprapunerea curbelor de contur că ameliorarea clasei NYHA și și a fracției de ejeecție depind doar de stimularea CRT peste 98%, fiind indiferentă față de stimularea VVI.

CONCLUZII DE ETAPĂ

Sistemele de resincronizare VDD pot fi la fel de performante ca și sistemele de resincronizare DDD din punct de vedere al funcționării și al răspunsului clinic și ecocardiografic la această terapie, dacă sunt implantate la pacienți atent selecționați, cu funcție atrială stângă prezervată. Procentul redus de stimulare VVI care poate apărea în aceste condiții, nu pare a influența evoluția clinică și ecocardiografică. Sistemele VDD au acum și avantajul realizării terapiei de resincronizare cu defibrilator, utilizarea sondei de defibrilare VDD în cadrul acestor sisteme fiind fezabilă și promițătoare.

STUDIU III- CONTRIBUȚII PRIVIND CARACTERIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC ȘI ECOCARDIOGRAFIC LA UTILIZAREA SISTEMELOR VDD, RAPORTAT LA OPTIMIZAREA STIMULĂRII ȘI POZIȚIA SONDEI DE SINUS CORONAR

SCOP

Scopul acestui studiu este de a analiza comparativ efectul terapiei de resincronizare implementate prin sisteme VDD asupra evoluției clinice și ecocardiografice a pacienților ținând cont de poziția sondei ventriculare stângi respectiv optimizarea intervalelor atrioventricular și interventricular.

MATERIALE ȘI METODE

În vederea îndeplinirii acestui obiectiv de etapă au fost evaluați în mod prospectiv un număr de 40 de pacienți din grupul celor descriși la obiectivul I, atât cu sisteme VDD cât și DDD, aflați în ritm sinusal. Caracteristicile lor de bază au fost prelevate din documentele existente în arhiva spitalului.

Intervalele atrioventricular și interventricular au fost reprogramate la pacienții la care această programare a adus beneficii (optimizare), utilizându-se metoda bazată pe ameliorarea integralei viteză timp la nivelul valvei mitrale pentru intervalul atrioventricular, respectiv la nivelul tractului de ejeție al ventriculului stâng pentru intervalul interventricular. A fost verificată ameliorarea duratei complexului QRS, a fracției de ejeție și a sincronismului atrioventricular (raport timp diastolic/ciclu cardiac) și interventricular (strain longitudinal prin Doppler tisular la nivelul segmentelor bazale) înainte și imediat după optimizare. Acești pacienți au fost evaluați din punct de vedere al ameliorării clasei NYHA, a distanței de mers 6 minute (prin testul de mers 6 minute efectuat după protocolul standard) și a fracției de ejeție a ventriculului stâng, înainte și la 3 luni după optimizare. Poziția sondei ventriculare stângi a fost evaluată fluoroscopic în 2 incidente.

Au fost evaluate ameliorarea clasei NYHA și a fracției de ejeție înainte și tardiv după resincronizare respectiv ameliorarea suplimentară a clasei NYHA, a distanței de mers 6 minute și a fracției de ejeție a ventriculului stâng la 3 luni după optimizare cu analiza influenței sistemului de resincronizare VDD, respectiv a poziției suboptimale a sondei de ventricul stâng asupra acestor ameliorări.

REZULTATE

Au fost incluși în studiu un număr total de 40 de pacienți, 15 cu sisteme de tip VDD și 25 cu sisteme DDD, dintre care 30 au avut nevoie de optimizare, 8 cu sisteme VDD și 22 cu sisteme DDD. Caracteristicile de bază au fost omogen distribuite la pacienții cu sisteme VDD respectiv DDD, precum și la pacienții cu poziție optimă și suboptimă a sondei ventriculare stângi. După cum era de așteptat însă procentul de stimulare VDD a fost semnificativ diferit la

cele două sisteme ($96,03 \pm 3,87\%$ față de $83,38 \pm 23,74\%$, $p=0,01$), acest aspect stând la baza comparațiilor efectuate între cele două sisteme.

Reevaluarea prospectivă a fost efectuată per global după $50,69 \pm 26,55$ luni de la inițierea resincronizării. S-a constatat un procent de aproximativ 40% de sonde plasate în poziții considerate suboptimale similar distribuite între cele două sisteme de stimulare ($33,33\%$ versus 48% , $p=0,34$). Toți acești pacienți au avut nevoie de optimizare față de 13 pacienți din totalul de 23 ($56,52\%$) cu sonda în poziție optimală, modificările necesare fiind mai ample în aceste situații, 82% necesitând intervale interventriculare de peste 30-40ms.

Ameliorarea clinică și ecocardiografică prin optimizare a fost semnificativă per global- clasa NYHA s-a ameliorat cu o clasă la 17 pacienți ($p<0,05$), distanța la mers 6 minute cu $64,73 \pm 41,28$ ($p<0,05$), iar fracția de ejeție a ventriculului stâng cu $7,5 \pm 4,55$ ($p<0,05$). Ameliorarea clinică și ecocardiografică prin resincronizare și optimizare a fost similară cu cele două tipuri de sisteme de resincronizare. Prin resincronizare, clasa NYHA s-a ameliorat cu o clasă la 11 ($73,33\%$) și cu două clase la 2 ($13,3\%$) pacienți față de 16 (64%) respectiv 0($\%$), $p=0,07$, iar prin optimizare, suplimentar cu o clasă la 4 ($26,66\%$) față de 13 (52%), $p=0,38$. Distanța de mers 6 minute s-a ameliorat similar postoptimizare: $68,33 \pm 54,55$ m față de $43,84 \pm 93,50$ m, $p=0,56$. Fracția de ejeție a ventriculului stâng s-a ameliorat prin resincronizare standard cu $8,7 \pm 4,99\%$ față de $5,72 \pm 4,36\%$, $p=0,06$, iar postoptimizare suplimentar cu $6,87 \pm 2,03\%$ față de $7,72 \pm 5,2\%$, $p=0,65$.

Analiza prin regresie logistică univariată și multivariată a relevat după cum era de așteptat că sistemele de resincronizare de tip VDD nu cresc riscul unui răspuns slab la terapia de resincronizare standard și/sau optimizată la pacienții resincronizați în acest mod, nici după ajustare la poziția sondei ventriculare stângi (programare standard, ameliorare fracție de ejeție sub 5%: odds ratio ajustat, $0,29$ [$0,06-1,41$], $p=0,12$, lipsă ameliorare clasa NYHA: odds ratio ajustat, $0,29$ [$0,05-1,61$], $p=0,15$; programare optimizată, ameliorare fracție de ejeție sub 5%: odds ratio, $0,71$ [$0,09-29,6$], $p=0,71$, odds ratio ajustat, $0,82$ [$0,1-32,78$], $p=0,68$). În schimb, pacienții cu sonda ventriculară stângă în poziție suboptimală, conform datelor existente, au o rată de probabilitate mai mare de a fi nonresponderi din punct de vedere ecocardiografic (odds ratio, $5,14$ [$1,28-20,51$], $p=0,02$, odds ratio ajustat, $4,8$ [$1,16-20,41$], $p=0,03$), dar nu și din punct de vedere clinic (odds ratio, $1,96$ [$0,48-7,99$], $p=0,34$, odds ratio ajustat, $1,73$ [$0,4-7,38$], $p=0,45$). Important este că acest aspect a fost ameliorat prin optimizarea stimulării, diminuându-se astfel efectul negativ al unei poziționări suboptime a sondei ventriculare stângi asupra răspunsului ecocardiografic la resincronizare. Ameliorarea FEVS a fost similară cu optimizare (față de preimplant) la sondele suboptimale față de cele optime ($11,76 \pm 5,55\%$ vs $13,76 \pm 7,27\%$, $p=0,39$).

CONCLUZII DE ETAPĂ

Sistemele de resincronizare VDD par a fi la fel de eficiente ca și sistemele DDD și după optimizarea terapiei de resincronizare, ținând cont și de

poziția sondei ventriculare stângi. Poziția suboptimă a sondei ventriculare stângi scade în schimb rata de răspuns și amplitudinea răspunsului. Optimizarea tardivă a terapiei de resincronizare cardiacă ameliorează semnificativ statusul clinic și ecocardiografic al pacienților, chiar și în cazul sondelor ventriculare stângi plasate suboptim, contracarând astfel o parte din efectele suboptime ale acestora.

CONCLUZII FINALE

1. Terapia de resincronizare cardiacă utilizând sonda VDD pentru detecția atriului drept și stimularea-detecția ventriculului drept/sonda de defibrilare VDD, alături de sonda de sinus coronar este fezabilă, mai simplu de implementat și de multe ori mai disponibilă. Aceasta ar putea fi recomandată la pacienți cu indicație pentru terapie de resincronizare, fără boală de nod sinus, fără istoric de fibrilație atrială, putând fi foarte utilă în special la asocierea unor condiții anatomice dificile (sistem venos de slabă calitate, abord dificil, tip constituțional particular, etc). Sistemele CRT cu 2 sonde ameliorează profilul evolutiv al pacientului din punct de vedere al complicațiilor legate de dispozitiv/procedură de implant care necesită reintervenție, având implicit costuri mai reduse legate de intervenții și respitalizări.
2. Sistemele de resincronizare cu sondă VDD par a fi la fel de eficiente ca și sistemele DDD, din punct de vedere al inducerii și menținerii sincronismului ventricular.
3. Cu terapia de resincronizare implementată prin sisteme VDD se poate obține un răspuns clinic și ecocardiografic similar cu sistemele DDD, în ciuda unui mic procent de sincronizare biventriculară fără sincronizare atrială.
4. Optimizarea programării dispozitivelor biventriculare ameliorează răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă, contracarând unele efecte necorespunzătoare ale unei poziții suboptime a sondei ventriculare stângi, similar și indiferent de tipul de sistem utilizat, VDD sau DDD, în practica clinică de zi cu zi.
5. Poziția sondei ventriculare stângi influențează răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă similar și indiferent de tipul de sistem utilizat, VDD sau DDD.
6. Terapia de resincronizare cardiacă cu sondă VDD pare a fi o alternativă avantajoasă, sigură și promițătoare pentru sistemele consacrate, cu 3 sonde.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY TIMIȘOARA,
FACULTY OF MEDICINE,
DEPARTMENT OF CARDIOLOGY**

ȘOȘDEAN V.D.L. RALUCA



DOCTORAL THESIS

**ROLE OF BIVENTRICULAR STIMULATION USING
SINGLE PASS VDD LEADS FOR HEART FAILURE
TREATMENT**

Scientific Coordinator:
PROF. DR. PESCARIU SORIN

**Timișoara
2016**

Key words: cardiac resynchronization therapy; biventricular VDD pacing system; floating electrode; complications; electrophysiological performance; clinical performance; echocardiographic performance; responder; optimization; left ventricle lead position.

INTRODUCTION

Cardiac resynchronization therapy is a relatively new and revolutionary therapy for patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction, refractory to maximal medical treatment. The heart failure syndrome is induced by all heart diseases affecting the heart muscle and contractility, being amongst the most frequent health problems, with a continuously growing prevalence. It is the most frequent cause of hospitalization. Its morbi-mortality is similar to that of the most frequent types of cancer. The prognosis is poor in spite of the continuously evolving diagnostic and treatment breakthroughs.

Cardiac resynchronization therapy restores cardiac contraction synchrony, improves mitral regurgitation if present, improves left ventricular systolic function and in time, induces reverse remodeling with cardiac volumes' reduction. This therapy proved to improve quality of life, to reduce heart failure hospitalization and to significantly reduce mortality. Unfortunately, around 30-40% of patients lack an optimal response to this therapy and this is now a highly studied subject, concerning its causes and improvement modalities. Left ventricle lead position, which should ideally serve the most delayed contracting segment, and individualized programming of the atrioventricular and interventricular intervals respectively, along with resolving other concomitant diseases, may improve the response and decrease the rate of nonresponders. Nonetheless, cardiac resynchronization therapy is currently implemented through complex systems with a high number of leads (3 leads), necessitating prolonged procedural and fluoroscopy times that further increase implant complications' risk in spite of all the efforts to diminish it.

The main motivation for this study consists in the fact that cardiac resynchronization therapy is still under development regarding implementation and programming. The studies in this area proved that the complication rate related to implantable cardiac electronic devices is continuously and excessively growing comparing to the number of interventions, and that the high number of leads seems to correlate significantly with infections and lead problems. These complications have a serious contribution to the loss of cardiac resynchronization therapy beneficial effects.

Thus, the main purpose of this study is to propose the two lead VDD resynchronization systems as an alternative for the established three lead DDD systems, after demonstrating the feasibility and efficiency of these systems in carefully selected patients, with preserved atrial function, aiming to an efficiency at least comparable with the DDD systems'. For this purpose we established as objectives the analysis of the possible benefits of the VDD systems regarding complication rate and investigation of their clinical, echocardiographic and electrophysiological efficiency in general but also

accounting for the two important variables influencing the response to cardiac resynchronization therapy: programming optimization and coronary sinus lead position.

For this proposal stands the fact that currently, functional VDD pacing mode is the preferred one as it is considered the most beneficial according to the results of the studies in this area, and also the favorable reports and the experience with this systems accumulated at the Institute of Cardiovascular Diseases from Timișoara. Data in the literature is scarce though, and the reports include a small number of patients. The fear related to this systems consists in the lack of atrial pacing possibility and a higher probability of atrial undersensing that would lead to loss of synchrony, but the studies on simple VDD systems proved a very good functioning in this regard when implanted in selected patients. On the other hand, resynchronization systems are implanted in patients with a completely different pathology, with dilated hearts and with a different structure of the myocardium, a situation that must be carefully studied.

The importance and complexity of the study consists in the fact that it addresses a top problem of cardiac resynchronization therapy. The study investigates an alternative method for implementation of this therapy in order to improve prognosis at least regarding the complication rate. Complications usually induce loss of synchronization, the need for reintervention and sometimes for explantation of the entire system with the implantation of a new one, in a different position etc. This could be a way to avoid significant supplemental costs for hospitalization/reintervention/ system replacement with the possibility to increase the availability of this expensive therapy. In this study the new system is extensively analyzed considering the most important findings in the field. To the best of our knowledge, this is the first cohort study conducted in this regard.

RESEARCH OBJECTIVES' ACCOMPLISHMENT

GENERAL ASPECTS- PATIENT- PACING SYSTEM, IMPLANTATION TECHNIQUE

Cardiac resynchronization therapy was implemented according to the current guidelines and clinic's protocols. Both systems, VDD and DDD, were implanted to patients with sinus rhythm. VDD resynchronization systems were implanted to carefully selected patients, with a left atrium of less than 5cm, a right atrium smaller than the left atrium, without documented atrial fibrillation episodes and most important without sinus node disease, because of the theoretically lack of atrial pacing with the VDD lead. For the beginning, these systems were implanted to patients for which implantation of three leads would have been difficult and/or would have carried a high risk.

Double venous approach, combined cephalic (cut down technique) and subclavian (Seldinger technique), was the preferred implantation technique.

When placing the single pass VDD lead special care was given to positioning the atrial dipole in the middle and/or high atrial position with the achievement of an acute atrial detection of at least 1mV.

The VDD leads were carefully selected in order to be suitable for patients with dilated cardiomyopathy, with an interelectrode distance of $\geq 15\text{cm}$ (17cm for the single pass VDD defibrillator leads), with an atrial dipole of $\geq 3\text{cm}$.

The VDD resynchronization systems were set for pacing with a minimum heart rate of 40-45b/min, only exceptionally of 50b/min, and the sensitivity was set to the maximal values in order to maintain the atrio-biventricular synchrony to the highest percent. The DDD resynchronization systems were set for pacing with a minimum heart rate of 45-50b/min and only exceptionally of 60b/min.

STUDY I- CONTRIBUTIONS REGARDING THE CHARACTERIZATION OF VDD RESYNCHRONIZATION SYSTEMS' ADVANTAGES WITH REGARD TO COMPLICATION RATE

PURPOSE

The purpose of this study was to comparatively investigate the device/intervention complication rate necessitating reintervention in order to characterize the possible advantages VDD resynchronization systems might have over DDD resynchronization systems.

MATERIALS AND METHODS

The cardiac resynchronization therapy patients implanted between 01.01.2000 and 01.06.2015 by the same operating doctor, followed- up for at least one year after the intervention, were retrospectively included in the study. They were divided in two groups, a study group including the patients with VDD resynchronization systems and a control group including the patients with DDD resynchronization systems. The baseline characteristics of the patients, the follow-up periods/time periods until reintervention and especially the clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics and the intervention/device parameters that may influence the complication rate were extracted from the documents found in the clinic's and electrophysiology laboratory's archive.

The two groups were compared by complications that needed reintervention, found in the hospital's documents, consisting in system infectious complications and lead problems. The comparison was completed after previously verifying the two groups for similarity regarding the above mentioned characteristics. The influence of some factors on the complication rate was additionally analyzed.

RESULTS

A number of 209 patients were included for this study, 55 implanted with VDD resynchronization systems and 154 implanted with DDD resynchronization systems, which were globally followed- up for a period of 54

months with limits between 12 and 154 months ($59,91 \pm 44,2$ months for the study group versus $47,66 \pm 30,8$ for the control group, $p = 0,07$).

The two groups of patients were similar regarding almost all the possible confounders. The exceptions consisted in the number of patients with documented paroxysmal atrial fibrillation episodes (24,67% of patients in the control group) and the number of patients implanted with a defibrillator (9,09% versus 35,71%, $p < 0,001$). Nonetheless, as expected, there were differences regarding the implantation technique. The number of patients with a number of ≥ 2 leads through the same vein was also different (67,27% in the study group versus 100% in the control group, $p < 0,001$). The influence of these variables on the complication rate in this study didn't reach statistical significance though: atrial fibrillation on infections- odds ratio, 1,39 [0,4-4,83], $p = 0,59$; defibrillator resynchronization system on infections- odds ratio, 2,67 [0,89-8,00], $p = 0,07$; ≥ 2 leads through the same vein- odds ratio, 3,04 [0,38-23,76], $p = 0,28$.

The rate of complications necessitating reintervention was significantly lower in the study group: 6 (10,09%) compared to 38 (24,67%), $p = 0,03$. Taken separately, lead displacements (9,09% versus 16,23%, $p = 0,19$) and device exteriorizations (1,81% versus 8,44%, $p = 0,09$) showed a trend towards significance but did not reach it. The complications were diagnosed after a medium period of time of 13 months, similar between the groups, with a minimum of 0 and a maximum of 71 months.

The univariate logistic regression and also multivariate logistic regression, in which 4 variables (reinterventions, 3 lead systems, defibrillators, resterilized devices) with a potential effect on infectious complications were analyzed proved reinterventions to have a significantly higher odds for system infection (odds ratio, 3,97 [1,31- 12,01], $p = 0,01$, adjusted odds ratio, 4,97 [1,55-15,93], $p = 0,007$). None of the others was statistically significant.

CONCLUSIONS

Implementation of cardiac resynchronization therapy through VDD resynchronization systems is feasible and safe, with fewer complications compared to the standard DDD resynchronization systems thus improving patients' prognosis in this regard. Reinterventions in the device's pocket are an independent predictor for infectious complications. The interventionist should also be informed about the rare complications, especially if they are potentially fatal in order to establish a proper prevention and treatment strategy.

STUDY II- CONTRIBUTIONS REGARDING THE CHARACTERIZATION OF THE CLINICAL, ECHOCARDIOGRAPHIC AND ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFICIENCY OF THE VDD RESYNCHRONIZATION SYSTEMS

PURPOSE

The purpose of this study was to analyze the functioning parameters of VDD systems, regarding the induction and maintenance of cardiac

resynchronization therapy with the reflection on long term clinical and echocardiographic patient evolution.

MATERIALS AND METHODS

The patients for this study were selected from the group of 209 patients included in the first study. Only the patients with available data regarding clinical evolution, appreciated by means of NYHA class improvement, echocardiographic evolution, appreciated by left ventricle ejection fraction (Simpson method) improvement and data regarding the resynchronization system functioning appreciated by biventricular, VVI and DDD pacing percent and also ventricular detection percent as a surrogate for atrial undersensing, investigated for a minimum period of 3 months. In this regard, also chronic atrial sensing was analyzed comparing to the acute values. The condition was for these data to be evaluated on a long term (generally more than 2 years) and after the same extent of time, as possible. For the majority of patients these data were obtained from the hospital's documents and the recordings in the programmers' memory by analyzing the program's diagnostics along with the rate histograms, but for some patients the data were obtained prospectively after clinical and echocardiographic evaluation and device interrogation, respectively. All these patients signed an informed consent form.

The patients were divided in two groups, a study group with VDD systems and a control group with DDD systems that were compared by the mentioned data, after evaluating the similarity for the variables that may influence the results. In addition, the effect of the VVI pacing and also of the lower percent of biventricular pacing on the response to therapy was evaluated. NYHA class improvement was analyzed accounting for absolute values but also for improvement of at least one class and the same for left ventricle ejection fraction- absolute values and improvement by at least 5%. The pacing percent in a certain mode was analyzed as absolute values and also as intervals.

RESULTS

A number of 110 patients were selected for this study, 33 with VDD resynchronization systems and 77 with DDD resynchronization systems and the groups were similar regarding baseline characteristics and parameters. The evaluations were performed after a medium period of time of $43,61 \pm 33,33$ months, and the device interrogation was performed on a medium period of time of $7,6 \pm 6,78$ months, similar between groups.

The pacing mode was significantly different between the two groups as expected, with a $15,97 \pm 23,2\%$ DDD pacing in the control group and a low percent of VVI pacing, $2,06 \pm 2,49\%$ in the study group. This stimulation was encountered in 48,48% of patients in the study group, between 1 and 10% in most of them. On the other hand, biventricular pacing was similar between the groups, as absolute value ($98,07 \pm 2,86$ versus $97,02 \pm 7,65$, $p = 0,45$) and also as intervals (72,72% over 98%, 21,21% between 93-98% and 6,06% under

93% versus 79,2% over 98%, 11,68% between 93-98% and 9,09% under 93%, $p= 0,45$). Ventricular detection, which comprises ventricular arrhythmias but also normal QRS complexes as a result of atrial underdetection, was similar (24,24% versus 12,98%). A drawback of the VDD systems is the fact that even is the acute atrial sensing had a very good quality, similar to that of the DDD systems ($3,55\pm 1\text{mV}$ versus $3,81\pm 1,07$, $p= 0,57$), chronic atrial sensing was significantly different ($1,82\pm 1,63\text{mV}$ versus $3,29\pm 1,25\text{mV}$, $p= 0,01$), revealing its higher variability in time ($1,73\pm 0,81\text{mV}$ versus $0,59\pm 1,33\text{mV}$, $p= 0,05$). Evens so, atrial underdetection rate seemed similar or at least, resynchronization loss was similar with both pacing systems.

Clinical improvement was similar: 22(66,66%) of patients had a one NYHA class improvement and 8(24,24%) had a 2 NYHA class improvement versus 50 (64,93%) with one NYHA class, 11 (14,28%) with 2 NYHA class and one (1,3%) with 3 NYHA class, $p= 0,34$; 27 (81,81%) patients versus 65 (84,41%) had a clinical improvement by at least one NYHA class, $p=0,73$. Also left ventricle ejection fraction improvement was similar: $12\pm 6,44\%$ versus $9,72\pm 6,6$, $p= 0,09$, with 30 (90,9%) patients having an improvement of at least 5% versus 68 (88,3%), $p= 0,68$.

The analysis using the design of experiments technique for VDD systems, by contour plot superposition, revealed that NYHA class and ejection fraction improvement depend only on a high percent of biventricular pacing (over 98%) without any influence from the small percent of VVI pacing in this study.

CONCLUSIONS

VDD resynchronization systems can be as performant as DDD resynchronization systems regarding functioning and patients' clinical and echocardiographic response to therapy, if they are implanted to carefully selected patients with preserved atrial function. The low VVI pacing percent doesn't seem to influence the response. VDD systems have also the advantage of implementing cardiac resynchronization therapy with defibrillator, as the use of the new single pass VDD defibrillator lead is feasible and seems promising.

STUDY III- CONTRIBUTIONS REGARDING THE CHARACTERIZATION OF THE CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC RESPONSE WITH THE USE OF VDD RESYNCHRONIZATION SYSTEMS REPORTED TO PACING OPTIMIZATION AND CORONARY SINUS LEAD POSITION

PURPOSE

The purpose of this study was to comparatively analyze the effect of cardiac resynchronization therapy implemented through VDD resynchronization systems on the clinical and echocardiographic evolution

accounting for left ventricle lead position and atrioventricular and interventricular intervals optimization.

MATERIALS AND METHODS

For accomplishing this last objective, a number of 40 sinus rhythm patients, implanted with VDD and DDD resynchronization systems, selected from the large group from the first study, were prospectively analyzed. Their baseline characteristics were extracted from the hospital's documents.

The atrioventricular and interventricular intervals were reprogrammed when this action led to beneficial effects (optimization) by using velocity time integral method- at the mitral valve level for the atrioventricular interval and in the left ventricle outflow tract for the interventricular interval. Improvement in the QRS length, left ventricle ejection fraction and atrioventricular synchrony (diastolic time/cardiac cycle) and interventricular synchrony (tissue Doppler derived longitudinal strain) before and immediately after resynchronization were evaluated. These patients were evaluated for NYHA class, 6 minute walk distance (by 6 minute walk test, standard protocol) and left ventricle ejection fraction improvement, before and 3 months after optimization. Left ventricular lead position was fluoroscopically evaluated in 2 incidences.

Thus, NYHA class and left ventricle ejection fraction improvement were analyzed late after cardiac resynchronization therapy implementation, as compared to the baseline situation, and also the supplemental improvement in NYHA class, 6 minute walk distance and left ventricle ejection fraction 3 months after optimization, analyzing the influence of the VDD resynchronization system and the suboptimal left ventricular lead position on this improvement.

RESULTS

From the total of 40 patients prospectively included for this study, 15 with VDD systems and 25 with DDD systems 30 needed optimization, 8 with VDD systems and 22 with DDD systems. Baseline characteristics were distributed homogenously to patients implanted with VDD and DDD systems and also to patients with an optimal and suboptimal coronary sinus lead position, respectively. As expected, VDD pacing percent was different between the two types of systems ($96,03 \pm 3,87\%$ versus $83,38 \pm 23,74\%$, $p=0,01$). This was the starting point for the present study.

Prospective reevaluation was made after $50,69 \pm 26,55$ months from the implant procedure. Around 40% of the leads were placed in suboptimal positions, similar in both groups (33,33% versus 48%, $p=0,34$). All these patients needed optimization versus 13 of the 23 (56,52%) patients with optimal positions, and 82% necessitated interventricular intervals of over 30-40ms.

Clinical and echocardiographic improvement after optimization was significant overall- NYHA class improved with one class in 17 patients ($p<0,05$), 6 minute walk distance improved with $64,73 \pm 41,28$ ($p<0,05$) and left

ventricle ejection fraction with $7,5 \pm 4,55$ ($p < 0,05$). Clinical and echocardiographic improvement with resynchronization and optimization was similar with both types of systems. By standard resynchronization 11 (73,33%) patients with VDD systems improved by one NYHA class and 2 (13,3%) patients with 2 NYHA classes pacienți versus 16 (64%) and 0(%), respectively, with DDD systems ($p = 0,07$). After optimization, supplemental improvement by one NYHA class was detected in 4 (26,66%) versus 13 (52%), $p = 0,38$. 6 minute walk distance similarly improved after optimization: $68,33 \pm 54,55$ m with VDD systems versus $43,84 \pm 93,50$ m with DDD systems, $p = 0,56$. Left ventricle ejection fraction improved by standard resynchronization by $8,7 \pm 4,99\%$ (VDD) versus $5,72 \pm 4,36\%$ (DDD), $p = 0,06$, and after optimization with a supplemental $6,87 \pm 2,03\%$ (VDD) versus $7,72 \pm 5,2\%$ (DDD), $p = 0,65$.

As expected, univariate and multivariate logistic regression analysis revealed that VDD resynchronization systems do not increase the risk of a suboptimal response with standard and optimised resynchronization therapy even after adjusting for coronary sinus lead position (standard therapy, left ventricle ejection fraction improvement lower than 5%: adjusted odds ratio, 0,29 [0,06-1,41], $p = 0,12$, lack of NYHA class improvement: adjusted odds ratio, 0,29 [0,05-1,61]; optimized therapy, left ventricle ejection fraction improvement lower than 5%: odds ratio, 0,71 [0,09-29,6], $p = 0,71$, adjusted odds ratio, 0,82 [0,1-32,78], $p = 0,68$). On the other hand, patients with the coronary sinus lead in a suboptimal position had a significantly higher odds of a low echocardiographic response to standard resynchronization (odds ratio, 5,14 [1,28-20,51], $p = 0,02$, adjusted odds ratio, 4,8 [1,16-20,41], $p = 0,03$), but not for a low clinical response (odds ratio, 1,96 [0,48-7,99], $p = 0,34$, adjusted odds ratio, 1,73 [0,4-7,38], $p = 0,45$). The most important is the fact that this response was improved by optimization meaning that some of the negative effects of a suboptimal lead position were counteracted by an optimized programming. After optimization, the left ventricle ejection fraction improvement was similar (compared to baseline) for both optimal and suboptimal lead positions ($11,76 \pm 5,55\%$ versus $13,76 \pm 7,27\%$, $p = 0,39$).

During echocardiographic cardiac resynchronization therapy optimization we encountered an interesting aspect in a patient with grade III arterial hypertension and aortic atheromatosis, in which all left ventricular segments had a synchronized postsystolic contraction after optimization along with high blood pressure values. This problem resolved after nitrate administration and normalization of blood pressure values. Nonetheless, another interesting aspect was encountered in a patient with left ventricle reconstruction and cardiac resynchronization therapy, in which optimizing the interventricular interval counteracted the large scar negative effects and made the achievement of synchrony possible. These cases are worth mentioning and explaining as they revealed some aspects that are poorly described in the literature.

CONCLUSIONS

VDD resynchronization systems seem to be as efficient as DDD systems accounting for left ventricular lead position. On the other hand, a suboptimal left ventricular lead position decreases the response rate and also the amplitude of the response. Late optimization of cardiac resynchronization therapy significantly improves clinical and echocardiographic status of the patients, independently of the resynchronization system, even in patients with a suboptimal lead position, thus counteracting a part of its suboptimal effects.

FINAL CONCLUSIONS

7. Cardiac resynchronization therapy using the single pass VDD lead for right atrial sensing and right ventricle pacing and sensing/single pass VDD defibrillator lead along with the coronary sinus lead, is feasible and safe, less complicated to implement and sometimes more available. It could be recommended for patients with indication for cardiac resynchronization therapy, without sinus node disease and documented atrial fibrillation and it may be very useful for patients associating a particularly inappropriate anatomy (low quality venous system, difficult venous approach, inappropriate constitution, etc).
8. The 2 lead resynchronization systems improve the patient's evolutive profile with regard to the device/procedure complication rate necessitating reintervention, implicitly with low intervention and hospitalization costs/patient.
9. Cardiac resynchronization systems with a VDD lead seem to be as efficient as the standard DDD systems with regard to inducing and maintaining cardiac synchrony.
10. Obtaining a similar clinical and echocardiographic response with VDD cardiac resynchronization systems as with DDD systems is possible, in spite of a very low percent of biventricular without atrial synchronization.
11. Late cardiac resynchronization therapy optimization improves the response and counteracts some of the negative effects of a suboptimal coronary sinus lead position, similarly and independently of the system (VDD or DDD) in daily clinical practice.
12. Left ventricular lead position influences the response to cardiac resynchronization therapy similarly and independently of the resynchronization system, VDD or DDD.
13. Cardiac resynchronization therapy with a single pass VDD lead seems to be an advantageous, safe and promising alternative for the standard three lead systems, in carefully selected patients.