

# Lo studio BLOCK HF

Giuseppe Boriani<sup>1</sup>, Biagio Sassone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna

<sup>2</sup>U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale SS. Annunziata, AUSL di Ferrara, Cento (FE)

**Background.** Nei pazienti con blocco atrioventricolare la stimolazione del ventricolo destro consente di ripristinare un'adeguata frequenza cardiaca, ma un'elevata percentuale di stimolazione dall'apice del ventricolo destro può favorire lo sviluppo di disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Scopo dello studio è stato valutare se in questa categoria di pazienti la stimolazione biventricolare possa indurre una riduzione della mortalità e morbilità, nonché del rimodellamento sfavorevole del ventricolo sinistro.

**Metodi.** Sono stati arruolati pazienti con indicazione a stimolazione cardiaca per blocco atrioventricolare, scompenso cardiaco in classe NYHA I-III e frazione d'eiezione ventricolare sinistra  $\leq 50\%$ . I pazienti sono stati sottoposti ad impianto di dispositivo per resincronizzazione cardiaca, pacemaker o defibrillatore (ICD) (quest'ultimo in presenza di indicazione a defibrillazione) e sono stati randomizzati a stimolazione convenzionale del ventricolo destro o a stimolazione biventricolare. L'outcome primario era rappresentato dal verificarsi del primo evento di morte per ogni causa, dalla terapia d'urgenza per scompenso cardiaco con necessità di trattamento per via endovenosa o da un aumento  $\geq 15\%$  dell'indice del volume telesistolico ventricolare sinistro.

**Risultati.** Sono stati arruolati complessivamente 918 pazienti; di questi, ne sono stati randomizzati 691 seguiti per una media di 37 mesi. L'outcome primario si è verificato in 190 dei 342 pazienti (55.6%) assegnati a stimolazione del ventricolo destro e in 160 dei 349 pazienti (45.8%) assegnati a stimolazione biventricolare. I pazienti randomizzati a stimolazione biventricolare, rispetto a quelli sottoposti a stimolazione del ventricolo destro, hanno mostrato nel tempo una incidenza significativamente più bassa dell'outcome primario (hazard ratio 0.74; intervallo di confidenza 95% 0.60-0.90); nei pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker o ICD sono stati osservati risultati sovrapponibili. Il 6.4% dei pazienti ha avuto complicanze correlate all'elettrocateretere ventricolare sinistro.

**Conclusioni.** Nei pazienti con blocco atrioventricolare, disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco in classe NYHA I-III, la stimolazione biventricolare è risultata superiore alla stimolazione convenzionale del ventricolo destro. [N Engl J Med 2013;368:1585-93]

G Ital Cardiol 2013;14(11):713-718

## IL PUNTO DI VISTA DI GIUSEPPE BORIANI

### Lo studio BLOCK HF: analisi critica del trial per la fase istruttoria del processo

Lo studio BLOCK HF è stato pubblicato sul prestigioso *New England Journal of Medicine* il 25 aprile 2013. Questo studio si proponeva di arruolare pazienti con un'indicazione standard (di classe I o IIa secondo le linee guida) a impianto di pacemaker per blocco atrioventricolare (BAV) di alto grado, concomitante a classe NYHA I-III e riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) a  $\leq 50\%$ <sup>1</sup>. I pazienti arruolati nello studio hanno ricevuto tutti l'impianto di un pacemaker biventricolare

per resincronizzazione cardiaca, o di un defibrillatore (ICD) biventricolare in caso di concomitante indicazione a ICD, e sono stati randomizzati a programmazione in stimolazione ventricolare destra o biventricolare.

Il razionale di questo studio ha considerato che uno scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra è presente in una percentuale che raggiunge il 35% dei pazienti portatori di pacemaker, più frequentemente in pazienti stimolati in VVI che in DDD<sup>2</sup>, con una correlazione con la percentuale di pacing ventricolare destro<sup>3</sup>. È pertanto ipotizzabile che la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), finora utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco manifesto e disfunzione severa (FEVS  $\leq 35\%$ ) associati a QRS largo, possa ridurre il rischio di comparsa o peggioramento della disfunzione ventricolare connesso all'elettrostimolazione dal ventricolo destro<sup>4,5</sup>.

Un'accurata indagine "istruttoria" deve analizzare ogni aspetto inerente alla qualità del trial, e specificatamente la sua validità interna ed esterna. Lo studio BLOCK HF ha iniziato l'arruolamento nel dicembre 2003 e lo ha terminato nel novembre 2011, arruolando 918 pazienti in 60 centri, candidandone all'impianto 809 e risultando in un impianto efficace in 758 casi, di cui solo 691 randomizzati e quindi valutati nell'analisi dello studio. Quindi, considerando il numero di pazienti coin-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Il prof. Giuseppe Boriani dichiara di aver ricevuto onorari (di limitata entità) per attività di relatore a simposi sponsorizzati da Boston Scientific e Medtronic.

Il dr. Biagio Sassone dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof. Giuseppe Boriani** Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, A.O. S. Orsola-Malpighi, Via Massarenti 9, 40138 Bologna  
e-mail: giuseppe.boriani@unibo.it

**Dr. Biagio Sassone** U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale SS. Annunziata, AUSL di Ferrara, Via Vicini 2, 44042 Cento (FE)  
e-mail: b.sassone@ausl.fe.it

volti e il periodo di arruolamento, emerge che in media ogni centro ha randomizzato meno di 2 pazienti all'anno. Considerando che i centri che partecipano a studi di questo tipo sono centri ad alto volume di impianti, con impianto di centinaia di pacemaker o ICD all'anno, emerge il sospetto che l'arruolamento sia stato caratterizzato da un importante *bias* nella selezione della popolazione campione, elemento che, pur non vanificando i risultati del confronto effettuato, ne limita la generalizzabilità ("validità esterna del trial"). In altri termini, risulta molto problematico definire in che misura i risultati dello studio, attuato in pazienti selezionati sia con criteri definiti dallo studio ma anche sulla base di altri difficilmente esplorabili criteri di selezione utilizzati a discrezione degli investigatori, possano essere applicati ai numerosi pazienti che si presentano quotidianamente nella pratica clinica, con indicazioni al pacing per bradiaritmie in associazione a disfunzione ventricolare sinistra o lieve scompenso. In effetti, se analizziamo lo studio in dettaglio, emerge che i pazienti arruolati, di età media pari a 73 anni, avevano come indicazione al pacing un BAV di primo grado nel 20% dei casi, un BAV di secondo grado Mobitz 1 o Mobitz 2 nell'11% e 21%, rispettivamente, e un BAV di terzo grado nel 48% dei casi. Inoltre la FEVS era in media del 40% e il QRS era in media di 125 ms. Quindi sulla scorta di questi dati basali emerge che in una quota dei pazienti arruolati vi poteva essere comunque, sulla base delle attuali indicazioni, un'indicazione alla CRT e ciò è confermato dal fatto che il 51.4% dei pazienti arruolati aveva un blocco di branca destro o sinistro (quest'ultimo in circa un terzo della popolazione complessiva) e circa il 30% dei pazienti aveva una FEVS  $\leq 35\%$ . Poiché, anche indipendentemente da questo trial, la scelta di un elettrofisiologo in presenza di un'indicazione di massima alla CRT (FEVS  $\leq 35\%$  e blocco di branca) sarebbe comunque stata verso una stimolazione biventricolare, emerge il seguente quesito: in che misura i risultati di beneficio della stimolazione biventricolare sono sostenuti dai pazienti con indicazione "accettata" alla CRT (verosimilmente presente in almeno un terzo dei casi) e in che misura si sono verificati in pazienti senza tale indicazione di massima? Una risposta a questo quesito sarebbe auspicabile per meglio guidare le scelte terapeutiche nella pratica clinica ed evitare generalizzazioni ingiustificate.

Peraltro, il sospetto che nel BLOCK HF il beneficio della CRT sia in qualche misura "diluito" emerge dal confronto con lo studio REVERSE in cui pazienti con scompenso in classe NYHA II o I (quest'ultima nel 16% dei casi, un dato sovrapponibile alla popolazione BLOCK HF), con FEVS  $< 40\%$ , sono stati confrontati con CRT attivata o disattivata<sup>6</sup>. A 24 mesi di follow-up la riduzione del rischio assoluto per l'endpoint combinato di morte od ospedalizzazione per scompenso era nel REVERSE pari a 15 e il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio, o NNT (*number needed to treat*), era 7. Per contro, nel BLOCK HF il beneficio delle CRT è molto meno evidente, o più "diluito", essendo la riduzione del rischio assoluto (per lo stesso endpoint combinato di morte od ospedalizzazione per scompenso) solo di 4.7, con un NNT che sale a 21, peraltro in un follow-up più prolungato (37 mesi).

Lo studio ha utilizzato un endpoint primario combinato (morte, scompenso con necessità di visita urgente e terapia endovenosa o aumento del volume telesistolico del ventricolo sinistro  $> 15\%$ ) ma la qualità dello studio e del follow-up è molto criticabile, in quanto il 14.8% dei pazienti è stato perso al follow-up o si è ritirato, i dati ecocardiografici sono risultati

mancanti nel 22% dei pazienti e un cross-over si è verificato nel 14% dei casi. Se tali dati possono sollevare qualche riserva (non aderenza al protocollo in oltre la metà dei casi), ben maggiore è il disagio derivante dal fatto che lo studio non ha considerato un vero gruppo di controllo. Infatti un dispositivo biventricolare, con posizionamento di un catetere per la stimolazione del ventricolo sinistro è stato impiantato in tutti i pazienti, non attivando la stimolazione sinistra nei casi randomizzati a stimolazione destra. Questo disegno dello studio ha importanti implicazioni sugli eventi, in quanto le complicanze legate al catetere sinistro si sono verificate anche nei pazienti randomizzati a stimolazione destra (nel 5.4-8.9% dei casi), rendendo non valutabile il rapporto rischio-beneficio corrispondente alla reale pratica clinica, ove ovviamente il catetere ventricolare sinistro è impiantato solo nei casi in cui si vuole attuare realmente la stimolazione biventricolare. I limiti di questa impostazione del disegno dello studio diverranno ancora più marcati se verrà presa in considerazione una analisi di costo-efficacia o costo-beneficio<sup>7,8</sup>, a mio avviso non proponibile con questi presupposti.

Un altro elemento di critica al confronto effettuato nel BLOCK HF deriva dal fatto che oggi sono disponibili algoritmi di stimolazione per minimizzare la stimolazione ventricolare destra, in caso di impianto convenzionale DDD<sup>9,10</sup>. Tali algoritmi non sono stati utilizzati nello studio in questione, rinunciando pertanto a un beneficio sicuramente non marginale, considerando che nei pazienti arruolati con BAV di primo grado la programmazione DDD ha determinato una percentuale di pacing ventricolare pari al 97%<sup>1</sup>. I dati disponibili in letteratura indicano che questa percentuale può ridursi marcatamente con gli algoritmi di minimizzazione del pacing, anche in soggetti con BAV intermittente, con verosimile impatto positivo sugli endpoint clinici<sup>9,11</sup>.

### Processo al BLOCK HF: quali capi di imputazione?

In un processo allo studio BLOCK HF, a mio modesto avviso, possono essere presi in considerazione almeno due capi di accusa, riguardanti sia il campo civile che penale.

In campo civile il capo d'accusa potrebbe essere "falso in bilancio", in quanto la mancanza di un vero controllo costituito da pazienti impiantati con un convenzionale sistema DDD rischia, come già esposto, di falsare il bilancio dei rischi e dei benefici a favore della stimolazione biventricolare. Una valutazione più oggettiva, non falsificata dal disegno dello studio produrrebbe, verosimilmente, riscontri in linea con quanto riportato nella Tabella 1.

In campo penale il capo d'accusa potrebbe essere "omicidio preterintenzionale", in quanto questo trial può determinare danni e pericoli più gravi di quelli previsti dagli investigatori. In altri termini la proposta di utilizzare la CRT per migliorare l'outcome in una determinata quota di pazienti, non meglio definita, potrebbe risultare, se troppo enfatizzata e non adeguatamente interpretata, nella scomparsa prematura (o decesso) della stimolazione bicamerale, con conseguente incremento delle complicanze in rapporto all'impianto del catetere per la stimolazione sinistra, complicanze sicuramente elevate in contesti dediti a impianto di pacemaker convenzionali ma senza specifica esperienza nella CRT. In particolare, in un contesto come quello italiano, caratterizzato da molti centri di elettrostimolazione, ma con elevata disomogeneità nell'implementazione della CRT<sup>12</sup>, una diffusione incontrollata della CRT per bradiaritmie, con riduzione/scomparsa della stimolazione DDD

**Tabella 1.** Stima dei vantaggi e degli svantaggi, o in altri termini dei benefici e dei rischi o costi, connessi all'impiego della stimolazione biventricolare nei pazienti con indicazione ad elettrostimolazione per blocco atrioventricolare.

Vantaggi/benefici
Prevenzione del deterioramento della funzione ventricolare sinistra in alcuni pazienti
Prevenzione della necessità di <i>upgrade</i> del sistema (da DDD a biventricolare) in alcuni pazienti
Riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco durante il follow-up
Prevenzione dei costi e delle difficoltà e complicanze procedurali connessi all'eventuale <i>upgrade</i> a resincronizzazione cardiaca, clinicamente indicato, durante il follow-up, in alcuni pazienti convenzionalmente impiantati con sistemi DDD
Svantaggi/rischi o costi
Maggiore durata e complessità della procedura di impianto e più elevata esposizione radiologica
Maggiori complicanze all'impianto e durante il follow-up, in rapporto al catetere per stimolazione del ventricolo sinistro
Maggiore costo all'impianto e maggiori costi in rapporto alla gestione delle complicanze legate al catetere ventricolare sinistro
Minore longevità dei dispositivi impiantati

convenzionale potrebbe evitare in scenari complessi e problematici per la sicurezza dei pazienti.

**BLOCK HF: considerazioni per un "giusto processo"**

Aldilà del "furore processuale", penso che come tutti i trial il BLOCK HF abbia diritto a un "giusto processo", nell'ottica di ottenere informazioni per garantire ai pazienti candidati a impianto di un dispositivo per bradiaritmie il trattamento più adeguato, nell'ottica del miglior rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio. In questa prospettiva, lo studio BLOCK HF potrebbe a mio avviso essere interpretato in un modo più benevolo, nel senso che questo studio può fornire ora all'elettrofisiologo clinico un argomento in più per prendere in considerazione la stimolazione biventricolare in pazienti con indicazione al pacing per bradiaritmia, in misura tanto più convincente quanto più il profilo dei pazienti si avvicina a quello dei classici candidati alla CRT. La decisione finale però non dovrà essere basata su automatismi decisionali e a tale riguardo sottolineerei che le recenti linee guida europee, pubblicate nel giugno 2013<sup>13,14</sup>, hanno sì preso in seria considerazione i dati del BLOCK HF, ma hanno assegnato un'indicazione di classe IIa (livello di evidenza B) alla CRT *de novo* in pazienti con indicazioni convenzionali all'elettrostimolazione e scompenso cardiaco. Pertanto, nella pratica clinica la decisione se impiantare un dispositivo per CRT in un paziente con indicazione al pacing e disfunzione ventricolare sinistra può e deve essere presa in considerazione, ma dovrà considerare una serie di fattori "individuali", come il quadro clinico generale, il QRS e la funzione sistolica del ventricolo sinistro, le comorbilità, i sintomi, l'aspettativa di vita e, non ultimo, le risorse disponibili. Dovendo esprimere un parere personale, senza la validità di una vera "sentenza", mi sentirei di affermare che appare in ogni caso prematuro suggerire che alla luce del BLOCK HF tutti i pazienti con BAV e qualche forma di disfunzione ventricolare sinistra debbano *tout court* impiantare un dispositivo per CRT, senza quelle ulteriori considerazioni cliniche che devono caratterizzare ogni decisione "maggior" e che caratterizzano ancora oggi la

nostra pratica clinica. La stimolazione biventricolare rimane comunque un'opzione quando proposta come *upgrade* del sistema di stimolazione, per quel sottogruppo di pazienti che nel tempo sviluppano una disfunzione ventricolare sinistra pacing-indotta. Studi dedicati dovranno cercare di predire meglio questo tipo di pazienti.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368:1585-93.
2. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003;24:1143-52.
3. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:282-8.
4. Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 94:151-61.
5. Boriani G, Saporito D, Biffi M, et al. Acute and chronic haemodynamic effects of biventricular pacing and of switching to different pacing modalities in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2006; 110:318-23.
6. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al.; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1837-46.
7. Boriani G, Maniadakis N, Auricchio A, et al. Health technology assessment in interventional electrophysiology and device therapy: a position paper of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013;34:1869-74.
8. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2012;98:1828-36.
9. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al.; Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357: 1000-8.
10. Lim HS. The prescription of minimal ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1528-36.
11. Gillis AM, Pürerfellner H, Israel CW, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:697-705.
12. Boriani G, Berti E, Belotti LM, et al.; RERAL (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) Investigators. Cardiac resynchronization therapy: implant rates, temporal trends and relationships with heart failure epidemiology. *J Cardiovasc Med* 2013 Jun 27 [Epub ahead of print].
13. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivas 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). *Europace* 2013;15:1070-118.
14. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivas 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.

## IL PUNTO DI VISTA DI BIAGIO SASSONE

### La “dissincronia iatrogena” del pacing convenzionale

L'affermarsi della stimolazione biventricolare come terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) per il trattamento della dissincronia meccanica da blocco di branca sinistra (BBS) nello scompenso cardiaco ha rilanciato l'interesse sugli effetti negativi della stimolazione dall'apice del ventricolo destro (VD) del pacemaker convenzionale antibradicardico<sup>1-3</sup>. La stimolazione del VD determina un'alterata sequenza di attivazione elettrica che riproduce un BBS iatrogeno responsabile della stessa dissincronia meccanica intra- ed interventricolare provocata da un BBS spontaneo<sup>4</sup>. La “dissincronia iatrogena” da stimolazione del VD è stata documentata in più del 50% dei pazienti portatori di pacemaker per blocco atrioventricolare (BAV)<sup>5</sup>.

Nel paziente con BAV che necessita di una frequente stimolazione, la modalità di pacing bicamerale atrioventricolare del pacemaker DDD è preferibile alla modalità di pacing monocamerale ventricolare del pacemaker VVI perché permette di ripristinare la fisiologica sequenza di attivazione atrioventricolare. Oltre il 25% dei pazienti trattati con pacemaker VVI sviluppa una “sindrome da pacemaker” (dispnea, palpitazioni, vertigini, cardiopalmo, dolore toracico). L'upgrade da pacemaker VVI a DDD può aumentare del 50% la gittata cardiaca, ridurre del 25% la pressione atriale sinistra e risolvere la sintomatologia<sup>6</sup>. Tuttavia, la superiorità del pacemaker DDD appare confinata ai sintomi senza tradursi in una riduzione di mortalità e scompenso cardiaco<sup>7</sup>. È possibile che i limiti del pacemaker DDD siano dovuti alla stimolazione del VD capace di annullare i vantaggi della resincronizzazione atrioventricolare<sup>3</sup>. Lo confermano i primi tentativi, negli anni '90, di resincronizzazione cardiaca mediante impianto di pacemaker DDD<sup>8</sup>. Attraverso la “manipolazione” dell'intervallo atrioventricolare del dispositivo si ottimizava la fase di riempimento diastolico con conseguente aumento della portata cardiaca. Tuttavia, i benefici documentati in acuto e nel breve termine non si sono tradotti in vantaggi clinici nel medio-lungo termine a causa degli effetti negativi di una prolungata stimolazione del VD<sup>1-3</sup>.

### Strategie di “desincronizzazione minore”

#### Siti alternativi di stimolazione ventricolare

Strategie di stimolazione ventricolare destra da siti alternativi all'apice (zona para-hisiana, tratto d'efflusso, bifocale) non hanno mostrato una superiorità convincente a fronte di maggiori costi e complicanze<sup>9</sup>.

La stimolazione del solo ventricolo sinistro si è dimostrata superiore a quella del VD e non inferiore alla stimolazione biventricolare su indicatori di outcome clinico nel medio-lungo termine<sup>10</sup>. Tuttavia, nel paziente pacemaker-dipendente questa modalità di stimolazione non può essere raccomandata come approccio di routine per la maggiore incidenza di dislocamenti e complicanze legate all'elettrocatterete posizionato sul ventricolo sinistro<sup>11</sup>.

#### La stimolazione biventricolare

Nello studio PACE, 177 pazienti con normale frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e indicazione a pacing antibradicardico sono stati randomizzati a stimolazione biventricolare vs stimolazione del VD<sup>12</sup>. Dopo 2 anni di follow-up, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco non è risultata differente tra le due modalità di stimolazione. Tuttavia, va sottolineato che il 50% delle indicazioni al pacemaker era una malattia del nodo

del seno dove un'adeguata programmazione dell'intervallo atrioventricolare o l'uso di algoritmi per la minimizzazione del pacing ventricolare sono fortemente raccomandati per favorire l'attivazione spontanea dei ventricoli. Risultati simili emergono dallo studio PREVENT-HF dove 108 pazienti con BAV e normale FEVS sono stati randomizzati a stimolazione biventricolare vs stimolazione del VD<sup>13</sup>. Dopo 12 mesi di follow-up non sono emerse differenze in termini di endpoint strutturali e funzionali tra i due bracci.

È possibile che gli effetti negativi della stimolazione del VD si traducano in manifestazioni cliniche solo in pazienti con preesistente disfunzione ventricolare sinistra<sup>14</sup>. Questo giustificherebbe la mancata superiorità della stimolazione biventricolare negli studi PACE e PREVENT-HF dove i pazienti avevano una normale FEVS.

### Lo studio BLOCK HF

Studi randomizzati di piccole dimensioni hanno dimostrato che la stimolazione biventricolare, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e indicazione a pacing antibradicardico, previene i processi di rimodellamento cardiaco promossi dalla prolungata stimolazione del VD<sup>15,16</sup>. In attesa dei risultati dello studio BioPace<sup>17</sup>, il BLOCK HF è il primo, ed unico, grande studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco che ne ha dimostrato la superiorità anche in termini prognostici a lungo termine in pazienti con BAV avanzato<sup>18</sup>. Mentre nel paziente in ritmo sinusale la stimolazione biventricolare ha magnificato i vantaggi di una stimolazione sequenziale atrioventricolare, nel paziente in fibrillazione atriale (FA) permanente (oltre il 50% della popolazione arruolata) ha mostrato i propri benefici indipendenti dal sincronismo atrioventricolare.

Tuttavia, oltre ai limiti dichiarati dagli autori, si riscontrano alcuni aspetti controversi.

Stupisce il fatto che il numero di pazienti con FA permanente (n=365) sia superiore al numero di pazienti con BAV di terzo grado (n=329). Questo significa che il 10% dei pazienti con FA definita permanente ha un'indicazione all'impianto per BAV di primo o secondo grado la cui diagnosi, tuttavia, è possibile solo in corso di ritmo sinusale. È verosimile, quindi, che questi pazienti non avessero in realtà una FA permanente ma episodi di FA alternata a fasi di ritmo sinusale. Se così fosse, non si può escludere che durante gli accessi di FA, in assenza di BAV totale, l'aumento della frequenza media ventricolare possa aver inibito la stimolazione riducendo la percentuale di pacing o favorendo battiti di fusione tra attivazione spontanea e pacing-indotta, inefficaci ai fini della resincronizzazione meccanica. In alcuni pazienti questo potrebbe aver condizionato la risposta clinica.

Lo studio ha avuto un lungo periodo di arruolamento durato 8 anni (dicembre 2003-novembre 2011), durante il quale sono cambiate le indicazioni all'impianto di defibrillatore (ICD) e alla stimolazione biventricolare. Nel 2005, dopo la pubblicazione dello studio SCD-HeFT, il protocollo è stato modificato per consentire l'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta FEVS<sup>19</sup>. Nello SCD-HeFT la frequenza di stimolazione programmata dell'ICD era <34 b/min per evitare la stimolazione del VD che in questi pazienti si correla in modo lineare all'incidenza di eventi avversi<sup>20</sup>. Tuttavia, una programmazione di questo tipo non sarebbe stata possibile nel BLOCK HF perché i pazienti candidati all'ICD avevano anche indicazioni al pacing antibradicardico. Nel 2010 gli studi RAFT e MADIT-CRT hanno dimostrato che nei pazienti con

scompenso cardiaco paucisintomatico, disfunzione ventricolare sinistra e blocco di branca, l'ICD con stimolazione biventricolare (CRT-D) è superiore all'ICD con stimolazione del VD (ICD-VD)<sup>21,22</sup>. Nel BLOCK HF almeno il 20% dei pazienti del braccio ICD-VD aveva blocco di branca associato a FEVS  $\leq 35\%$ . Questi pazienti – almeno quelli in classe NYHA II-III – avrebbero dovuto ricevere un dispositivo CRT-D<sup>23</sup>. Altri pazienti potrebbero aver ricevuto una terapia elettrica inappropriata poiché il protocollo dello studio contempla solo il blocco di branca con morfologia a tipo blocco di branca destra o sinistra, mentre non vengono riportati dati relativi ai pazienti con disturbi aspecifici di conduzione intraventricolare. Questi ultimi avrebbero potuto beneficiare dell'impianto di CRT-D in caso di un QRS  $>150$  ms<sup>23</sup>. Il numero di questi pazienti potrebbe non essere trascurabile visto che nello scompenso cardiaco i disturbi aspecifici di conduzione ventricolare hanno la stessa prevalenza del blocco di branca destro<sup>24</sup> ed un QRS  $>150$  ms è stato documentato nel 17% dei casi<sup>25</sup>.

Nello studio MADIT-II una frequente stimolazione del VD ha annullato i benefici a lungo termine dell'ICD nei pazienti che mostravano all'ECG una morfologia diversa dal BBS<sup>26</sup>. In questi pazienti, il BBS iatrogeno indotto dalla stimolazione del VD rappresenta una condizione nuova che contribuisce a peggiorare la preesistente disfunzione ventricolare sinistra aggiungendo gli effetti negativi di una contrazione ventricolare disincrona. Nel BLOCK HF non meno di 30 pazienti del braccio ICD-VD avevano una FEVS  $\leq 35\%$  e QRS stretto e avrebbero dovuto essere stimolati in modalità biventricolare. Al contrario, non si può escludere che parte dei pazienti con BBS basale nel braccio CRT-D abbiano beneficiato più della resincronizzazione atrioventricolare e dell'aumento della frequenza media ventricolare che della stimolazione biventricolare di per sé. Al momento queste considerazioni rimangono puramente speculative poiché non viene descritta la correlazione tra modalità di pacing e morfologia del QRS.

L'età media dei pazienti arruolati nel BLOCK HF è decisamente più bassa di quella dei pazienti arruolati nello studio UK-PACE (73 vs 80 anni) dove il pacemaker VVI nel BAV si è dimostrato sicuro in termini di mortalità e di eventi cardiovascolari rispettivamente nei 5 e 3 anni successivi all'impianto<sup>27</sup>. Nei pazienti molto anziani, con vita sedentaria ed importanti comorbidità, i vantaggi emodinamici derivanti da una modalità di stimolazione atrio-(bi)ventricolare potrebbero non tradursi in apprezzabili benefici clinici a fronte di una maggior spesa economica e maggior rischio di complicanze legati a dispositivi più complessi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ottimizzazione dell'intervallo atrioventricolare basata sulle variazioni del flusso transmitralico con metodica eco-Doppler convenzionale. Con questo approccio, l'intervallo atrioventricolare ottimale può risultare simile, o addirittura più lungo (nel caso di ritardo di conduzione intra- e/o interatriale), al tempo intrinseco di conduzione del nodo atrioventricolare. In caso di BAV di secondo grado con PR normale o solo lievemente allungato, questa condizione può determinare la perdita parziale (*battito di fusione*) o totale della cattura ventricolare da parte del pacemaker per competizione tra la conduzione atrioventricolare intrinseca e quella programmata del dispositivo. Nel BLOCK HF il 34% dei pazienti nel braccio di stimolazione biventricolare aveva un BAV di secondo grado. In questi pazienti, dove la percentuale di pacing ventricolare è stata del 97,8%, non possiamo escludere che parte di questi battiti fossero battiti di fusione, inefficaci al

fine della resincronizzazione meccanica. Nei pazienti in cui questo fenomeno abbia ridotto in modo critico la percentuale di pacing efficace dovremmo attribuire i benefici clinici principalmente alla resincronizzazione atrioventricolare e alla correzione della bradicardia più che alla stimolazione biventricolare di per sé.

### Considerazioni finali

Alla luce dei risultati del BLOCK HF, un dispositivo per stimolazione biventricolare andrebbe sicuramente preso in considerazione – come alternativa al pacemaker convenzionale – in caso di BAV totale in pazienti non troppo anziani (preferibilmente  $<75$  anni) con disfunzione ventricolare sinistra, anche se solo lieve-moderata (FEVS 36-49%). Nel caso di BAV di primo e secondo grado, si dovrebbe tenere conto di due aspetti: la percentuale prevista di pacing ventricolare che dovrebbe essere  $>40-50\%$ <sup>20</sup> e la durata dell'intervallo PR che, soprattutto nel BAV di secondo grado, potrebbe non essere sufficientemente lunga da consentire un'adeguata ottimizzazione dell'intervallo atrioventricolare con conseguente compromissione del meccanismo di resincronizzazione<sup>28</sup>. Quest'ultimo fenomeno sarà più frequente se coesiste una malattia del nodo del seno perché il pacing atriale tende ad allungare il valore ottimale dell'intervallo atrioventricolare, aumentando così la probabilità di perdere la cattura ventricolare<sup>29</sup>. Una novità è rappresentata dal paziente asintomatico (classe NYHA I) che attualmente non ha indicazioni alla CRT classica indipendentemente dal valore della FEVS. In un'ottica di utilizzo preventivo – e non curativo – della CRT, il paziente asintomatico con BAV totale, in particolar modo se associato a QRS stretto o con morfologia diversa dal BBS, diventa un candidato ideale.

Nella scelta della modalità di stimolazione andrà sempre tenuto conto dell'aumentata incidenza di complicanze legate all'impianto di un dispositivo per CRT, particolarmente elevata nel BLOCK HF (10,4%), e della minor longevità delle batterie che esporrà il paziente, soprattutto se giovane, ad un maggior numero di interventi per sostituzione del generatore.

### BIBLIOGRAFIA

1. Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT, Pedersen AK, Andersen HR. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing - effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1453-61.
2. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990;119:1077-83.
3. Sassone B, De Simone N, Parlangei R, Tortorici G, Biancoli S, Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital Heart J* 2001;2:441-8.
4. Tanaka H, Hara H, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorsan J 3rd. Comparative mechanical activation mapping of RV pacing to LBBB by 2D and 3D speckle tracking and association with response to resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:461-71.
5. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1642-8.
6. Sulke N, Dritsas A, Bostock J, Wells A, Morris R, Sowton E. "Subclinical" pacemaker syndrome: a randomised study of symp-

- tom free patients with ventricular demand (VVI) pacemakers upgraded to dual chamber devices. *Br Heart J* 1992;67:57-64.
7. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11-7.
  8. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist R, Rydén L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:919-23.
  9. Stambler BS, Ellembogen K, Zhang X, et al.; ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180-6.
  10. 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.
  11. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28 860 Danish patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1622-8.
  12. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123-34.
  13. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13:633-41.
  14. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000;84:272-6.
  15. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927-37.
  16. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293-300.
  17. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B; BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the "Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)" study. *Europace* 2006;8:629-35.
  18. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-93.
  19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
  20. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al.; MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359-65.
  21. Tang ASL, Wells GS, Talajic M, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
  22. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
  23. 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;34:2281-392.
  24. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 2003;4:607-13.
  25. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, et al.; EuroHeart Failure Survey Investigators. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail* 2007;9:491-501.
  26. Barsheshet M, Moss AJ, McNitt S, et al.; MADIT-II Executive Committee. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2011;8:212-8.
  27. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD; United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-55.
  28. Bernheim A, Ammann P, Sticherling C, et al. Right atrial pacing impairs cardiac function during resynchronization therapy: acute effects of DDD pacing compared to VDD pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1482-7.
  29. Gold MR, Niazi I, Giudici M, et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:490-6.