

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

**VĂCĂRESCU V. CRISTINA**



**TEZĂ DE DOCTORAT**  
**STIMULAREA BICAMERALĂ CU FUZIUNE LA NIVEL**  
**ATRIU DREPT/VENTRICUL STÂNG ÎN TERAPIA DE**  
**RESINCRONIZARE CARDIACĂ**

Conducător științific  
**PROF. UNIV. DR. PETRESCU LUCIAN**

**Timișoara**  
**2019**

## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	VI
Lista cu abrevieri.....	VII
Lista cu figuri .....	IX
Lista cu tabele .....	XIII
INTRODUCERE .....	XIV

### **PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

1. TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ CLASICĂ – STIMULAREA BIVENTRICULARĂ .....	1
1.1. Rolul terapiei de resincronizare in tratamentul insuficienței cardiace ....	1
1.1.1. Epidemiologia insuficienței cardiace .....	1
1.1.2. Aspecte de fiziopatologie și implicații in terapia de resincronizare cardiacă .....	2
1.1.3. Dovezi și indicații de implant .....	5
1.1.4. Complicații și considerente tehnico-economice .....	8
1.2. Creșterea eficienței terapiei de resincronizare cardiacă .....	10
1.2.1. Definirea răspunsului la TRC și problematica pacienților non-responderi .....	11
1.2.2. Criterii preimplant .....	13
1.2.2.1. Selecția pacienților pentru terapia de resincronizare .....	13
1.2.2.2. Stimularea segmentului ventricular stâng cu contracția cea mai tardivă .....	15
1.2.3. Criterii postimplant.....	18
1.2.3.1. Optimizarea programării dispozitivelor de resincronizare ..	18
1.2.3.2. Rolul ecografiei in optimizarea terapiei de resincronizare .	20
1.2.3.3. Utilizarea testelor de efort .....	23
2. STIMULAREA CU FUZIUNE IN TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ .....	28
2.1. Date generale din literatură .....	28
2.2. Optarea pentru stimularea cu fuziune la pacienții cu dispozitive cardiace implantabile triplu camerale .....	33
2.2.1. Selecția pacienților .....	33
2.2.2. Algoritmi destinați stimulării cu fuziune .....	34

## **PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PROPRII**

1. INTRODUCERE .....	39
1.1. Ipoteza de studiu .....	39
1.2. Originalitatea temei .....	40
1.3. Designul cercetării .....	41
1.4. Definirea obiectivelor de studiu .....	42
1.4.1. Obiective primare .....	42
1.4.2. Obiective secundare .....	42
2. MATERIALE ȘI METODE .....	43
2.1. Includerea pacienților in studiu .....	43
2.1.1. Criterii de includere .....	43
2.1.2. Criterii de excludere .....	44
2.2. Aspecte privind procedura de implant și programarea dispozitivelor post-implant .....	44
2.2.1. Tehnica intraoperatorie .....	45
2.2.2. Programarea dispozitivelor post-implant .....	49
2.2.2.1. Optimizare in funcție de electrocardiograma de repaus ....	49
2.2.2.2. Optimizare in funcție de datele ecocardiografice .....	52
2.3. Explorări clinice și paraclinice cu implicații in terapia de resincronizare .....	54
2.3.1. Evaluare clinică și biologică .....	54
2.3.2. Evaluare ecocardiografică .....	55
2.3.3. Interogare dispozitive cardiace .....	56
2.3.4. Evaluare prin teste de efort .....	57
2.4. Analiza statistică a datelor .....	61
3. REZULTATE .....	62
3.1. Caracterizarea demografică a populației la includerea in studiu .....	62
3.2. Caracterizarea sistemelor bicamerale utilizate .....	64
3.3. Răspunsul la TRC utilizând stimulare bicamerală cu fuziune la nivel AD/VS .....	68
3.3.1. Analiză electrocardiogramelor .....	68
3.3.2. Evaluare clinică și ecocardiografică .....	72
3.4. Optimizarea stimulării cu fuziune pentru creșterea eficienței TRC .....	75
3.4.1. Date obținute prin interogarea dispozitivelor .....	75
3.4.2. Evaluarea și optimizarea stimulării cu fuziune prin testele de efort .....	76

3.4.3. Implicații ale terapiei medicamentoase asupra stimulării cu fuziune	80
3.5. Incidența aritmiilor supraventriculare – implicații și strategie de tratament .....	82
3.6. Analiza de morbi-mortalitate și alte evenimente adverse .....	83
3.7. Profilul pacienților super-responderi .....	87
3.8. Cazuri particulare .....	91
3.9. Aspecte tehnice și economice ale stimulării exclusiv cu fuziune versus stimularea biventriculară .....	104
3.10. DISCUȚII .....	106
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII .....	114
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE .....	118
ANEXĂ .....	130

**Cuvinte cheie:** terapia de resincronizare cardiacă, stimularea cu fuziune, stimularea unică de ventricul stâng, stimulatoare cardiace bicamerale cu sonde atriu drept/ventricul stâng.

## INTRODUCERE

Progresele recente în terapia IC și utilizarea judicioasă a mijloacelor actuale de tratament permit ameliorarea simptomelor și a calității vieții, stabilizare clinică de durată cu reducerea numărului de spitalizări și creșterea supraviețuirii, însă aplicarea pe scară largă a mijloacelor moderne de tratament este mult sub posibilități. Politicile europene în domeniul sănătății, dar și naționale, s-au orientat spre găsirea de soluții noi, revoluționare. În aceeași tendință se încadrează și acest studiu care își propune identificarea unor direcții de viitor pentru terapia de resincronizare cardiacă (TRC) – unul dintre tratamentele intervenționale ale IC cu impact major asupra calității vieții și a morbi-mortalității de cauză cardiovasculară.

Această cercetare are la bază ipoteza că la pacienții cu insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică de VS și bloc major de ramură stângă (BRS), cu indicație de TRC conform ghidurilor actuale, dar care au conducere atrioventriculară normală, asincronismul de contracție cauzat de BRS poate fi combătut doar prin stimularea de la nivelul sondei plasate în ramurile sinusului coronar (SC), permițând astfel o fuziune între conducerea intrinsecă prin ramul drept al fascicolului Hiss (fiziologică și deci superioară stimulării de la nivelul sondei de VD) și stimularea de VS.

Obiectivul principal al studiului este reprezentat de evaluarea eficienței și siguranței resincronizării prin stimulare unică de ventricul stâng utilizând stimulatoare bicamerale cu sonde la nivel atriu drept/ventricul stâng (AD/VS) la pacienții cu IC, conducere atrioventriculară normală și indicație de TRC conform ghidului actual.

Validarea acestei metode impune ulterior o identificare cât mai corectă a pacienților care pot beneficia de stimulare unică de VS prin stabilirea unor noi clase de indicații și a unor protocoale în ceea ce privește procedura de implant, optimizarea parametrilor de stimulare precum și urmărirea pacienților pe termen mediu și lung. Pe lângă implicațiile pe care le are stimularea exclusiv cu fuziune în TRC cu privire la

eficacitatea și siguranța pentru pacientul cu IC, avantajele implantului de stimulator cardiac bicameral versus stimulator cardiac triplucameral (material străin mai puțin: 2 sonde vs. 3 sonde de stimulare, timp de procedură redus, timp de fluoroscopie redus, riscuri diminuate, costuri mai mici) au relevanță majoră pentru personalul medical implicat în procedura de implant și pentru sistemul de sănătate prin reducerea costurilor dedicate pacienților cu IC, ceea ce face din acest subiect o temă importantă de cercetare. Speram ca acest studiu să constituie un punct de plecare pentru utilizarea pe scară largă a stimulării de tip AD/VS și includerea acesteia în viitoarele ghiduri destinate resincronizării cardiace.

## **PARTEA GENERALĂ**

Partea teoretică este destinată înțelegerii modului în care TRC determină revers-remodelare la nivelul VS cu implicații asupra morbi-mortalității cardiovasculare, așadar în această parte are loc o prezentare a datelor din literatură cu privire la modul de implementare al TRC, dovezile existente atât legate de stimulare biventriculară cât și de stimularea cu fuziune ca alternativă la stimulare biventriculară.

Dovezi provenind din 25 de studii mari, multicentrice, randomizate ce au inclus peste 9000 de pacienți stau la baza utilizării dispozitivelor cardiace implantabile triplucamerale (stimulatoare/defibrilatoare) și a stimulării biventriculare în terapia de resincronizare cardiacă, așadar în momentul de față TRC implică existența unei sonde de ventricul drept (VD) deși activarea intrinsecă a ventriculului stâng (VS) este de preferat comparativ cu stimularea de la nivelul VD ale cărei efecte deleterii asupra funcției sistolice a VS sunt cunoscute la pacienții cu IC. Stimularea unică de VS sau „LV only pacing” a fost propusă acum câțiva ani ca alternativă la stimularea biventriculară iar dovezile provenind din aceste studii randomizate au permis includerea acestei opțiuni în ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru stimulare și terapie de resincronizare cardiacă ESC 2013. Însă, cu toate că stimularea de tip „LV only” este non-inferioară stimulării biventriculare, această alternativă nu este încă utilizată pe scară largă în practica clinică. Principalele temeri legate de stimularea exclusiv cu fuziune sunt cele ce țin de variabilitatea intervalului atrioventricular (AV), procentajul de pacing, posibilitatea apariției blocului AV. Așadar foarte puține date provenind din studii mici, fără randomizare, există în literatură despre resincronizarea cardiacă fără sondă de VD.

## **PARTEA SPECIALĂ**

Partea specială își propune să demonstreze siguranța și fezabilitatea resincronizării prin stimulare exclusiv cu fuziune, analizând un lot de pacienți implantați cu stimulatori cardiace bicamerale cu sonde la nivel AD/VS în perioada 2011-2018 în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara. Analiza lotului de pacienți a inclus evaluare clinică și ecocardiografică în vederea definirii răspunsului la resincronizare conform recomandărilor generale existente în literatură, dar și metode de evaluare (ex. prin teste de efort) destinate optimizării și creșterea răspunsului la resincronizare. Partea specială cuprinde deasemenea un capitol destinat tehnicii de implant, complicațiilor survenite periprocedural precum și evenimentele adverse pe termen lung, toate acestea permițând susținerea unei concluzii legate de siguranța utilizării stimulatorilor cardiace bicamerale pentru a obține resincronizare cardiacă.

## **DEFINIREA OBIECTIVELOR DE STUDIU/MATERIALE ȘI METODE**

**Obiectivele principale** ale acestei teze privesc următoarele aspecte:

- evaluarea eficienței stimulării cu fuziune prin dispozitive cardiace implantabile bicamerale cu sonde la nivel AD/VS pentru obținerea terapiei de resincronizare cardiacă;
- analiza de fezabilitate și raportul cost-eficiență a acestei alternative la terapia clasică de resincronizare biventriculară;
- caracterizarea demografică a populației cu beneficiu maxim și stabilirea unui mod de implementare pentru resincronizarea cardiacă prin stimularea cu fuziune utilizând stimulatori bicamerale;
- investigarea ratei de complicații a sistemului de stimulare atât periprocedural cât și pe termen lung.

Pentru includerea pacienților în studiu s-au aplicat următoarele criterii:

### **Criterii de includere:**

Au fost incluși în studiu pacienți cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă conform ghidului ESC 2013 de stimulare cardiacă aflat în vigoare, aplicându-se următoarele criterii:

- pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II-III și fracție de ejecție  $\leq 35\%$ , aflați sub tratament medical optim pentru o perioadă de minim 3 luni,
- pacienți cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică,
- complex QRS  $\geq 130$  ms, morfologie de tip BRS,
- pacienți în ritm sinusal cu conducere atrioventriculară normală – interval PR  $< 250$  ms.

#### **Criterii de excludere:**

- Pacienți cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă și defibrilator în prevenția secundară a morții subite cardiace,
- Istoric de fibrilație atrială persistentă,
- Infarct miocardic în antecedente,
- Boală coronariană semnificativă (pacienți investigați angio-coronarografic la care s-a demonstrat prezența a cel puțin o leziune stenozantă  $\geq 70\%$ ),
- Pacienți cu istoric de sincopă,
- Prezența unor comorbidități severe (ex. neoplazii, insuficiență hepatică, renală – în stadii terminale).

O examinare clinică minuțioasă precum și investigații paraclinice țintite au fost efectuate înainte de procedura de implant, aceasta realizându-se doar după analiza tuturor criteriilor de includere respectiv excludere din studiu. Urmărirea pacienților a presupus reluarea evaluării, la fiecare vizită intraspitalicească, a statusului clinic și a investigațiilor paraclinice. În mod uzual aceste vizite de urmărire s-au desfășurat sub forma unei internări de zi, excepție făcând cazurile în care pacienții au necesitat internare continuă datorită unei complicații /decompensări/patologie conexe.

## **REZULTATE**

În lotul final de studiu au fost incluși 51 de pacienți (28 pacienți de sex masculin), vârsta medie  $62 \pm 9.7$  ani. Toți pacienții la momentul includerii în studiu au urmat tratament medical optim în doze maxime individualizate în funcție de parametrii clinici și paraclinici (TA, FC, funcție renală). De remarcat că morfologia complexului QRS tip BRS major precum și etiologia nonischemică a cardiomiopatiei dilatative au reprezentat criterii de includere în studiu, fiind prezente la toți pacienții incluși.

Pentru toți pacienții incluși în studiu s-a realizat implant de stimulator cardiac bicameral cu sonde la nivel AD/VS. S-a reușit poziționarea sondei de VS, în plan



circumferențial, la nivel posterolateral – 20 de pacienți (39%), lateral – 17 pacienți (33%), posterior – 5 pacienți (10%), anterolateral – 6 pacienți (12%), epicardic – 3 pacienți (6%). În plan apico-bazal, a fost evitată plasarea sondei de VS la nivelul apexului, obținându-se o poziție mediobazală pentru 44 de pacienți (86%), respectiv o poziție bazală pentru 7 pacienți (14%).

Perioada de urmărire a acestui lot de pacienți însumează la momentul scrierii aceste teze **45±19 luni**; toți pacienții au raportat reducerea semnelor și simptomelor de IC, majoritatea pacienților prezentând o ameliorare cu o clasă NYHA, efecte vizibile la vizita de urmărire efectuată la 3 luni post-implant și menținute de-a lungul perioadei de follow-up. Un număr de 16 pacienți (31%) au declarat reducerea simptomatologiei cu > 1 de o clasă NYHA. Prezentăm datele ecografice cu rol în caracterizarea răspunsului la TRC obținute la ultima evaluare a pacienților înainte de publicarea acestei teze (evaluare 2019), precum și o analiză comparată între datele inițiale și cele de urmărire în tabelul 1. Se remarcă o creștere semnificativă a FE atât prin reducerea VTD, dar mai ales s-a constatat o reducere cu 34% a VTS. Acest proces important de revers remodelare la nivelul VS a fost însoțit de reducerea semnificativ statistică a dimensiunilor AS precum și de scăderea gradului de hipertensiune pulmonară secundară.

**Tabelul 1. Analiza comparativă a datelor ecografice la includerea în studiu versus datele obținute la evaluarea efectuată în 2019.**

	La includerea în studiu	Evaluare 2019 45±19 luni de urmărire	Variație relativă*	p
FEVS %, medie±DS	26.7 ± 5.1	36.9 ± 8.9	27%	< 0.0001
VTDVS (ml), medie±DS	247.1 ± 82	208.6 ± 84.3	15%	0.0214
VTSVS (ml), medie±DS	191.2 ± 74.3	124.9 ± 68.3	34%	< 0.0001
PSAP (mmHg), medie±DS	47.2 ± 16.4	39.1 ± 13.8	17%	0.0082
VAS (ml), medie±DS	104.9 ± 33.2	80 ± 28.2	23%	0.0001

\*valoarea modificării relative între valorile inițiale și cele de follow-up, calculată ca procentaj

Un rol particular în obținerea acestor rezultate a fost determinat de urmărirea atentă a acestui grup de pacienți și optimizarea periodică a medicației și a modului de programare a dispozitivelor în funcție de nevoile individuale ale fiecărui pacient în parte, scopul principal fiind asigurarea unui procent cât mai aproape de 100% al unei stimulării

cu fuziune adecvată. În urma efectuării testelor de efort, la 36% din pacienții s-a considerat necesară optimizarea medicației în scopul eficientizării terapiei de resincronizare.

## CONCLUZII

Scopul acestei studii a fost de a evalua comportamentul dispozitivelor cardiace implantabile bicamerale cu sonde la nivel AD/VS în realizarea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu IC clasa NYHA II-III, cardiomiopatie dilatativă non-ischemică, FE  $\leq 35\%$ , BRS cu complex QRS  $>130$  ms și conducere atrioventriculară normală. Atingerea obiectivelor propuse reprezintă concluziile finale care derivă din această temă de cercetare:

- I. Stimularea cu fuziune prin dispozitive cardiace implantabile cu sonde la nivel AD/VS este eficientă în obținerea terapiei de resincronizare cardiacă, ceea ce am demonstrat prin obținerea unui răspuns clinic și ecografic favorabil pe o perioadă de urmărire de  $45 \pm 19$  luni.
- II. Utilizarea stimulatoarelor bicamerale este fezabilă și sigură, nu s-au înregistrat evenimente adverse care să determine morbi-mortalitate cardiovasculară sau de cauză generală asociate cu realizarea TRC prin stimulare exclusiv cu fuziune.
- III. Stimulatoare bicamerale reprezintă o opțiune cu costuri reduse comparativ cu dispozitivele triplucamerale. În condițiile în care am demonstrat eficiența acestor dispozitive în obținerea resincronizării, raportul cost-eficiență este unul în favoarea utilizării lor pentru categorii atent selecționate de pacienți.
- IV. Am caracterizat demografic populația cu beneficiu maxim din stimularea cu fuziune – categoria pacienților super-responderi: mai tineri, cu FE mai mare la includerea în studiu, dilatare atrială mai puțin importantă și o presiune sistolică în artera pulmonară mai mică comparativ cu restul grupului analizat.
- V. Rata de complicații periprocedurale și pe termen scurt (pneumotorax, deplasări de sonde) este similară cu datele descrise în literatură, raportându-ne la tehnicile de implant utilizate.
- VI. Nu s-au decelat complicații pe termen lung legate de sistemele de stimulare bicamerale: infecții/malfuncții de dispozitiv.
- VII. Am identificat parametrii optimi de programare și optimizare pe termen scurt și lung care să permită stimulare cu fuziune adecvată.

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

**VĂCĂRESCU V. CRISTINA**



# **DOCTORAL THESIS**

**DUAL CHAMBER LV ONLY FUSION PACING CRT  
WITHOUT RIGHT VENTRICLE LEAD IN PATIENTS WITH  
NORMAL ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION**

Scientific Coordinator:  
**PROF. DR. PETRESCU LUCIAN**

**Timișoara  
2019**

## CONTENT

List of published works.....	VI
List of abbreviations.....	VII
Index of figures .....	IX
Index of tables .....	XIII
INTRODUCTION .....	XIV

### GENERAL OVERVIEW PART

1. CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY – BIVENTRICULAR PACING .....	1
1.1. The role of cardiac resynchronization in heart failure therapy.....	1
1.1.1. Heart failure epidemiology .....	1
1.1.2. Pathophysiology aspects and implications in cardiac resynchronization therapy .....	2
1.1.3. Clinical proofs and implant indications .....	5
1.1.4. Complications and technical-economic considerations .....	8
1.2. Increasing the efficiency of cardiac resynchronization therapy .....	10
1.2.1. Defining the CRT response and the problem of non-responder patients .....	11
1.2.2. Before implantation criteria .....	13
1.2.2.1. Patients selection for cardiac resynchronization therapy ...	13
1.2.2.2. Pacing of the left ventricle segment with the latest contraction .....	15
1.2.3. Postimplantation criteria .....	18
1.2.3.1. Optimizing device programming.....	18
1.2.3.2. The role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy .....	20
1.2.3.3. The role of exercise test.....	23
2. FUSION PACING IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY .....	28

2.1. General data .....	28
2.2. Fusion pacing option in patients with triple chamber CRT devices ....	33
2.2.1. Patients selection ..	33
2.2.2. Algorithms for fusion pacing .....	34

## **SPECIAL PART – PERSONAL CONTRIBUTIONS**

1. INTRODUCTION .....	39
1.1. Study hypothesis .....	39
1.2. Theme originality .....	40
1.3. Research design .....	41
1.4. Defining the study objectives .....	42
1.4.1. Primary objectives .....	42
1.4.2. Secondary objectives .....	42
2. MATERIALS AND METHODS .....	43
2.1. Patients selection .....	43
2.1.1. Inclusion criteria .....	43
2.1.2. Exclusion criteria .....	44
2.2. Aspect regarding the implantation procedure and device programming....	44
2.2.1. Intraoperative technique .....	45
2.2.2. Post-implantation device programming .....	49
2.2.2.1. Optimization according ECG .....	49
2.2.2.2. Optimization according echocardiography .....	52
2.3. Clinical and paraclinical explorations in cardiac resynchronization therapy.....	54
2.3.1. Clinical and biological evaluation .....	54
2.3.2. Ecocardiography evaluation .....	55
2.3.3. Device interrogation .....	55
2.3.4. Exercise test evaluation .....	57
2.4. Statistical data processing .....	61
3. RESULTS .....	62

3.1. Demographic characteristic of the study population at baseline .....	62
3.2. Characterization of the bicameral devices used .....	64
3.3. Response to CRT using right atrium/left ventricle only fusion pacing..	68
3.3.1. Electrocardiogram analysis .....	68
3.3.2. Clinical and echocardiographyc evaluation.....	72
3.4. Optimizing fusion pacing to increase CRT efficiency .....	75
3.4.1. Device interrogation data.....	75
3.4.2. Optimizing fusion pacing according to exercise test.....	76
3.4.3. Drug therapy role in fusion pacing .....	80
3.5. The incidence of supraventricular arrhythmias – implications and therapy strategy.....	82
3.6. Morbidity and mortality analysis and other adverse events.....	83
3.7. Super responders profile .....	87
3.8. Particular case-reports .....	91
3.9. Technical and economical aspects of exclusive fusion pacing CRT versus biventricular pacing .....	104
3.10. DISCUSSIONS .....	106
CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	114
BIBLIOGRAPHY .....	118
ANNEXES .....	130

**Keywords:** cardiac resynchronization therapy, fusion pacing CRT, left ventricular only pacing, bicameral pacemakers with right atrium/left ventricle leads.

## INTRODUCTION

Recent advances in heart failure (HF) therapy and judicious use of current means of treatment allow important symptoms and life quality improvements, long-term clinical stabilization with reduced number of hospitalizations and increased survival; however large-scale use of modern means of treatment is far below the possibilities. European health policies, but also national ones, are oriented towards finding new, revolutionary solutions. In the same trend is included this study which aims to identify future directions for cardiac resynchronization therapy (CRT) - one of the interventional treatments of HF with major impact on quality of life and cardiovascular morbidity and mortality.

This research is based on the hypothesis that in patients with heart failure, LV systolic dysfunction and left bundle branch block (LBBB), with CRT indication according to current guidelines, but with normal atrioventricular conduction, the mechanical asynchronism caused by LBBB can be corrected by LV only pacing, thus allowing a fusion between the intrinsic conduction through the right branch of the Hiss bundle (physiological and therefore superior to the right ventricular pacing) and the LV pacing.

The main objective of the study is to evaluate the efficiency and safety of cardiac resynchronization using bicameral devices with right atrium/left ventricular (RA/LV) leads in patients with HF, normal atrioventricular conduction and CRT indication according to the current guideline.

The validation of this method subsequently requires an accurate identification of the patients who can benefit the most from LV only fusion pacing by establishing new classes of indications and protocols regarding the implant procedure, optimizing the device parameters and medium/long term monitoring of the patients. The benefits of bicameral versus triple chamber devices (less foreign material: 2 leads vs. 3 leads, reduced procedural time and fluoroscopy time, reduced risks, lower costs) have major relevance for the medical staff involved in the implant procedure and for the health system by reducing the costs dedicated to HF patients, which makes this topic an important research area. We

hope that this study will be a starting point for the large-scale use of RA/LV CRT pacing and its inclusion in future guidelines for cardiac resynchronization.

## **GENERAL OVERVIEW PART**

The theoretical part is intended to review how CRT determines LV revers-remodelling with implications on cardiovascular morbidity and mortality, so in this part there is a presentation of the existing data on how to implement CRT and the evidence related to biventricular pacing as well as fusion pacing as an alternative to classical biventricular pacing.

Data from 25 large, multicenter, randomized trials involving more than 9,000 patients provide important evidence on the use of triple-chamber implantable cardiac devices (pacemakers/defibrillators) and biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy, so currently CRT implies the existence of a right ventricular (RV) lead although intrinsic activation of the right ventricle is preferable compared with pacing from the RV lead whose deleterious effects on systolic LV function are known in patients with HF. LV fusion pacing or "LV only pacing" was proposed several years ago as an alternative to biventricular pacing and the evidence from these randomized studies allowed this option to be included in the current guide of the European Society of Cardiology for cardiac pacing and resynchronization therapy. Although LV only pacing is non-inferior to biventricular pacing, this alternative is not yet widely used in clinical practice. The main fears related to the exclusively fusion pacing are those related to the variability of the atrioventricular (AV) interval, the pacing percentage and the possibility of AV block occurrence. Therefore very scarce data from small studies, without randomization, exist in the literature on cardiac resynchronization without LV lead.

## **SPECIAL PART**

The special part aims to demonstrate the safety and feasibility of resynchronization by exclusively fusion pacing, analyzing a group of patients implanted with bicameral pacemakers with RA/LV leads between 2011-2018 at the Institute of Cardiovascular Diseases Timisoara. The analysis included clinical and echocardiographic evaluation in order to define the response to resynchronization according to the general recommendations existing in the literature, but also evaluation methods (eg. exercise



tests) aiming to optimize and increase the CRT response. The special part also includes a chapter for implantation technique, periprocedural complications, as well as long-term adverse events, all of which allow supporting a conclusion regarding the safety of using two-chamber pacemakers to achieve cardiac resynchronization.

## **DEFINING STUDY OBJECTIVES / MATERIALS AND METHOD**

**The main objectives** of this thesis concern the following aspects:

- evaluation of the efficiency of fusion pacing using bicameral implantable cardiac devices with RA/LV leads for obtaining cardiac resynchronization therapy;
- the feasibility analysis and the cost-effectiveness of this alternative to the classical biventricular resynchronization therapy;
- demographic characterization of the population with maximum benefits and establishing an implementation mode for cardiac resynchronization by fusion pacing using bicameral pacemakers;
- investigating the short and long term complication rate related to CRT devices.

To include patients in the study, the following criteria were applied:

### **Inclusion criteria:**

Patients with indication of cardiac resynchronization therapy according to the ESC 2013 cardiac pacing guide were included in the study, applying the following criteria:

- patients with NYHA class II-III heart failure and ejection fraction  $\leq 35\%$ , under optimal medical treatment for a minimum of 3 months,
- patients with non-ischemic dilatative cardiomyopathy,
- QRS complex  $\geq 130$  ms, LBBB morphology,
- patients with sinus rhythm with normal atrioventricular conduction - PR interval  $< 250$  ms.

### **Exclusion criteria:**

- Patients with indication of cardiac resynchronization therapy and defibrillator in secondary prevention of sudden cardiac death,
- History of persistent atrial fibrillation,
- Myocardial infarction in the past,
- Significant coronary heart disease (patients undergoing angiography with at least one stenosis lesion  $\geq 70\%$ ),

- Patients with a history of syncope,
- The presence of severe comorbidities (eg neoplasms, hepatic, renal insufficiency - in terminal stages).

A careful clinical examination as well as targeted paraclinical investigations were performed before the implantation procedure, this being done only after analyzing all the inclusion and exclusion criteria. The follow-up of the patients involved the resumption of the evaluation, at each intra-hospital visit, of the clinical status and paraclinical investigations. Usually these follow-up visits were in the form of a day hospitalization, except in cases where patients required continuous hospitalization due to a complication/decompensation/related pathology.

## RESULTS

The final study group included 51 patients (28 male patients), mean age  $62 \pm 9.7$  years. All patients, at the time of inclusion in the study, received optimal medical treatment at maximum individualized doses depending on the clinical and paraclinical parameters (BP, HR, renal function). It should be noted that the presence of LBBB as well as the nonischemic etiology of dilated cardiomyopathy were criteria for inclusion in the study, and were present in all patients.

For all patients included in the study, a bicameral pacemaker implantation with RA/LV leads was performed. The LV lead positioning was obtained in the circumferential level at posterolateral position - 20 patients (39%), laterally - 17 patients (33%), posteriorly - 5 patients (10%), anterolaterally - 6 patients (12%), epicardial - 3 patients (6%). In the apical-basal level, the placement of the LV lead at the apex level was avoided, obtaining a mid-basal position for 44 patients (86%), respectively a basal position for 7 patients (14%).

The period of follow-up for this group of patients summates at the time of writing this theses **45±19 months**; all patients reported reduction of HF signs and symptoms, most patients presenting with an improvement of a NYHA class, visible effects at the 3-months follow-up visit, and maintained throughout the follow-up period. A total of 16 patients (31%) reported symptom reduction by >1 NYHA class. We present the echocardiographic data with role in characterizing the response to CRT obtained at the last evaluation of the patients before the publication of this thesis (2019 follow-up visits), as well as a comparative analysis between the initial and the follow-up data in table 1. There is a significant increase of EF both by reducing LV end diastolic volume, but especially

there was a 34% reduction in LV end systolic volume. This important process of LV revers remodeling was accompanied by statistically significant reduction of the left atrium dimensions as well as the decrease of secondary pulmonary hypertension degree.

**Table 1. Comparative analysis of the echo data at baseline versus the evaluation carried out in 2019.**

	At baseline	2019 Evaluation (45±19 months of follow-up)	Relative variation*	p
LVEF %, mean±SD	26.7 ± 5.1	36.9 ± 8.9	27%	< 0.0001
LV EDV (ml), mean±SD	247.1 ± 82	208.6 ± 84.3	15%	0.0214
LV ESV (ml), mean±SD	191.2 ± 74.3	124.9 ± 68.3	34%	< 0.0001
SPAP (mmHg), mean±SD	47.2 ± 16.4	39.1 ± 13.8	17%	0.0082
LA V (ml), mean±SD	104.9 ± 33.2	80 ± 28.2	23%	0.0001

\* the value of the relative change between the initial and the follow-up values, calculated as a percentage

A particular role in obtaining these results was determined by the careful follow-up of this group of patients and the periodic optimization of the medication and device programming according to the individual needs of each patient, the main purpose being to provide a percentage as close as possible 100% pacing with appropriate fusion. After performing the exercise tests, 36% of the patients needed device and medication optimization in order to make the resynchronization therapy more efficient.

## CONCLUSIONS

The purpose of this study was to evaluate the behavior of bicameral implantable cardiac devices with RA/LV leads in performing cardiac resynchronization therapy in patients with NYHA II-III class HF, non-ischemic dilated cardiomyopathy, EF≤35%, LBBB with QRS >130 ms and normal atrioventricular conduction. The achievement of the proposed objectives represents the final conclusions derived from this research topic:

- I. Fusion pacing using bicameral devices with RA/LV leads is effective in obtaining cardiac resynchronization therapy, which we have shown by obtaining a favorable clinical and echographic response over a follow-up period of 45 ± 19 months.

- II. The use of bicameral pacemakers is feasible and safe, no adverse events have been recorded that cause cardiovascular or general morbidity associated with the achievement of CRT by exclusively fusion pacing.
- III. Two-chamber pacemaker are a low-cost option compared to three-chamber devices. As we have demonstrated the efficiency of these devices in obtaining cardiac resynchronization, the cost-effectiveness ratio is one in favor of their use for carefully selected categories of patients.
- IV. We demographically characterized the population with maximum benefit from fusion pacing - the category of super-responders patients: younger, with higher EF at inclusion in the study, less significant atrial dilation and lower pulmonary artery systolic pressure compared to the rest of the analyzed group.
- V. The rate of periprocedural and short-term complications (pneumothorax, lead displacement) are similar to the data described in the literature, referring to the implant techniques used.
- VI. No long-term complications were detected related to bicameral pacing systems: infections / device malfunctions.
- VII. We have identified the optimal programming and optimization parameters in the short and long term that allow appropriate fusion pacing.