

Indicazioni all'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT)

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta non di rado l'evoluzione clinica di diverse comuni patologie quali la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, le cardiopatie valvolari, le miocardiopatie ecc., con un'incidenza di 2 milioni di casi/anno nel mondo, 470.000 in Europa e 66.000 in Italia ed una prevalenza variabile dallo 0.4% al 2% (22.5 milioni di persone nel mondo, 6.5 in Europa e 747.000 in Italia).⁽¹⁾

Lo SC è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età.⁽²⁾ Circa il 30% dei pazienti con SC presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe NYHA III-IV) e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV.

Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulatori di tipo neurormonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come ACE-inibitori, β -bloccanti e spironolattone, la maggior parte dei pazienti scompensati però rimane fortemente sintomatica, con una prognosi infausta, gravata da un'alta mortalità dovuta a morte improvvisa o a progressiva disfunzione ventricolare sinistra refrattaria.

Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno condotto, col passare del tempo, all'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

Intorno alla metà degli anni Novanta, infatti, molti studiosi hanno iniziato ad esplorare la possibilità di come una stimolazione elettrica simultanea del ventricolo destro e sinistro potesse migliorare la funzione contrattile cardiaca e la sintomatologia in pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione di parete/i, dovuto a ritardo di conduzione.

Da lì a poco un nuovo approccio terapeutico, conosciuto con il nome di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), si è evoluto, è stato sottoposto a verifica in vari trial clinici, ed è stato legittimato entrando a far

parte dell'attuale armamentario terapeutico per il trattamento dello scompenso cardiaco.

La CRT è stato il primo trattamento non farmacologico ad essere testato su larga scala in vari trial clinici con gruppo controllo-placebo: il primo nel quale un definito sottogruppo di pazienti con SC (ad es. QRS >120ms) è stato selezionato dall'insieme generale e il primo, fattore in parte discutibile, ad essere stato sviluppato e testato ampiamente negli uomini ancor prima che fossero disponibili i dati sui modelli animali.⁽³⁻⁵⁾

Attualmente, la CRT si è imposta come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con SC refrattario a terapia farmacologia ottimale e dissincronia elettromeccanica.

La dissincronia ventricolare

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con SC. Oltre il 50% dei soggetti con tale patologia presenta blocco atrioventricolare (AV) di I grado o blocco di branca sinistro (BBS) e questo, da solo, è riscontrabile in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale III-IV.⁽⁶⁾

Pur essendo noto da tempo l'effetto negativo di tali alterazioni sulla meccanica cardiaca,⁽⁷⁾ solo nel 1989 Grines et al.⁽⁴⁾ hanno evidenziato come il BBS, oltre ad importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici e riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli (*interventricolare*), e del ventricolo sinistro (*intraventricolare*).

La perdita poi del sincronismo AV, in relazione alla presenza di un ritardo di conduzione AV e/o intraventricolare, presenta effetti emodinamici negativi.

In primo luogo viene perso il contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica.

L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro poi determina un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica.⁽⁸⁾

Le conseguenze della dissincronia elettromeccanica perciò sono varie ed includono: incompleto riempimento ventricolare, ridotta dP/dt del ventricolo sinistro (indi-

ce di efficienza contrattile), incremento dell'insufficienza mitralica e movimento paradossale del SIV.^(4,9-10) La dissincronia ventricolare è inoltre associata ad aumentata mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco.⁽¹¹⁻¹³⁾ In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disturbi del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione di vario tipo e grado, che possono essere responsabili del progressivo ed inesorabile aggravamento del quadro clinico. La dissincronia è la conseguenza di un danno miocardico progressivo, globale o focale, ed è il risultato di una fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando sia una propagazione eterogenea dell'attività elettrica sia conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile del cuore. La dissincronia elettromeccanica, così definita, è responsabile di processi di rimodellamento strutturale del cuore, che a loro volta favoriscono un progressivo deterioramento della funzione contrattile.

Razionale della CRT

L'obiettivo della CRT è quello di determinare un *reverse remodeling*, attraverso il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare.

I potenziali meccanismi chiamati in causa per spiegare gli effetti favorevoli della CRT sulla funzione cardiaca includono:

1. il ripristino di una sincronia elettromeccanica del setto interventricolare;
2. la riduzione dell'insufficienza mitralica telediastolica;
3. l'ottimizzazione della funzione diastolica, attraverso un incremento del tempo di riempimento diastolico, con conseguente riduzione della discrepanza tra contrattilità cardiaca e dispendio energetico.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

Benefici della CRT

Diversi studi hanno dimostrato come la CRT possa determinare cambiamenti sia strutturali sia molecolari nel cuore scompensato,⁽¹⁶⁾ incrementare la funzione cardiaca (aumentando l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro, diminuendo il consumo miocardico di ossigeno,^(6,17) riducendo l'insufficienza mitralica funziona-

le,⁽¹⁹⁻²⁰⁾ migliorare la qualità della vita dei pazienti riducendone, inoltre, mortalità ed ospedalizzazioni.

In diversi trial randomizzati e controllati sono stati valutati gli effetti della CRT +/- ICD in pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo e dissincronia ventricolare, già in terapia medica ottimale. La CRT, in aggiunta alla terapia medica ottimale, si è dimostrata in grado di migliorare in maniera statisticamente significativa, la qualità della vita, la classe funzionale (NYHA), la tolleranza allo sforzo (valutata in picco di ossigeno), la distanza percorsa nel 6MWT e il valore di EF%.⁽²¹⁻²⁴⁾ In una meta-analisi di diversi trial sulla CRT, le ospedalizzazioni per SC sono risultate ridotte del 32% e la mortalità per tutte le cause del 25%. L'effetto sulla mortalità, in questa meta-analisi, diviene evidente dopo i primi tre mesi dall'impianto del device.⁽²⁴⁾ Nello studio COMPANION, i pazienti sono stati randomizzati a: terapia medica ottimale (TMO), TMO + CRT, TMO + CRT+ICD. In confronto alla TMO, entrambe i device determinano una riduzione dell'end-point combinato, morte per qualsiasi causa+ospedalizzazioni, del 20% circa, mentre nei pazienti trattati con OMT+CRT+ICD vi è stata una riduzione del 36% della mortalità per tutte le cause.⁽²⁵⁾ Nello studio CARE-HF, in cui sono stati confrontati OMT e OMT+CRT, quest'ultima combinazione ha ridotto del 37% il rischio combinato di morte e ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari.⁽²⁶⁾ In questo trial, randomizzato e controllato, vi è stata una riduzione del 36% per tutte le cause di morte e del 52% di ospedalizzazioni nei pazienti trattati con CRT.

Dallo stesso studio risulta che per ogni nove device impiantati si prevenivano una morte e tre ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori.

Quindi, vi sono forti evidenze che la CRT migliori sintomi, capacità di esercizio, qualità della vita, EF% e la sopravvivenza e diminuisca le ospedalizzazioni in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici (NYHA III-IV) in terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (evidenziata da un QRS di durata >120 ms).

Recentemente, a seguito di quelle proposte nel 2002 da ACC/AHA/NASPE,⁽²⁷⁾ sono state riportate le linee guida sulle indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca, della ESC⁽²⁸⁾ e della ACC/AHA.⁽²⁹⁾

Indicazioni non convenzionali alla CRT

Pazienti in Classe NYHA II

Considerando che l'obiettivo della CRT è quello di indurre un *reverse remodeling* nel cuore scompensato, si potrebbe ipotizzare un suo potenziale ruolo benefico nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. A supporto di questa ipotesi, un recente lavoro dimostra come il *reverse remodeling* indotto dalla CRT, identificato da una riduzione del 10% del diametro telesistolico ventricolare sinistro, sia associato ad una riduzione della mortalità e della morbilità a lungo termine.⁽³²⁾ Ci sono evidenze crescenti che suggeriscono che la CRT possa prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti lievemente sintomatici. Recentemente, due trial randomizzati multicentrici^(21,33) hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici in classe NYHA II, in terapia medica ottimale, con ridotta EF%, QRS slargato e con indicazione ad impianto di ICD. In questi studi la CRT ha determinato un miglioramento clinico-funzionale e dei parametri ecocardiografici.

Inoltre, una casistica retrospettiva di 144 pazienti con SC in classe NYHA II-IV dimostra come nei 20 pazienti in classe NYHA II vi sia un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei 124 pazienti in classe NYHA III-IV.⁽³⁴⁾

Pazienti con fibrillazione atriale permanente

Circa 1/3 dei pazienti con scompenso cardiaco è affetto da fibrillazione atriale. Nei trial sulla CRT, tuttavia, salvo poche eccezioni, sono inclusi quasi esclusivamente pazienti in ritmo sinusale. La fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare media può impedire una corretta stimolazione biventricolare. La CRT può, pertanto, essere efficace in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente nei casi in cui si riesca ad ottenere una stimolazione biventricolare continua. Alcuni studi, di cui uno randomizzato⁽³⁵⁾ ed uno osservazionale,⁽³⁶⁾ hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con dissincronia ventricolare e fibrillazione atriale. Sebbene entrambi dimostrino i benefici della CRT in questi pazienti, il numero totale dei pazienti esaminati (meno di 100) preclude attual-

mente la possibilità ad un'indicazione alla CRT in paziente con fibrillazione atriale permanente. Tuttavia un recente studio randomizzato (PAVE) dimostra come nei pazienti con fibrillazione atriale permanente ed ablazione del nodo atrio-ventricolare la CRT sia superiore rispetto al pacing convenzionale effettuato nella regione apicale del ventricolo dx. In particolare, la CRT migliora a 6 mesi la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita, e risulta ancora più efficace nei pazienti con EF <35%.⁽³⁷⁾

Pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare destra

Lo studio DAVID⁽³⁸⁾ riporta gli effetti negativi della stimolazione apicale destra in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Inoltre, una sotto-analisi del Mode Selection Trial⁽³⁹⁾ mostra come una stimolazione ventricolare destra apicale possa determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni e dell'incidenza di fibrillazione atriale, in pazienti con disfunzione del nodo del seno e normali EF% e durata del QRS. Questi studi suggeriscono come una stimolazione ventricolare destra apicale isolata (non associata a stimolazione ventricolare sinistra) possa avere effetti negativi, predisponendo allo sviluppo o alla progressione dello scompenso cardiaco. In maniera analoga, il pacing ventricolare destro associato ad un QRS slargato è stato associato a dissincronia ventricolare, sebbene nessuno studio abbia valutato l'utilizzo della CRT in questi pazienti.

Pazienti in terapia medica non ottimale

Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo tollerano i dosaggi raccomandati di ACE-inibitori e β -bloccanti. Spesso, per motivi di ipotensione o bradicardia non è possibile una titolazione del dosaggio di tali farmaci.

La CRT potrebbe essere utile in questi pazienti per permettere il raggiungimento di quei dosaggi dei farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità. In questi casi i benefici della CRT, in termini di miglioramento della qualità e quantità della vita, potrebbero sommarsi ai benefici di farmaci altrimenti somministrabili a dosaggi probabilmente inefficaci.

Raccomandazioni per l'impianto di un dispositivo per la CRT

Classe I

1. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.

Classe II

1. Pazienti in fibrillazione atriale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.
2. Pazienti con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$), durata QRS ≤ 120 ms, dissincronia ventricolare (accertata con metodica ECO), sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale.
3. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$) e dissincronia ventricolare (attualmente definita dalla durata del QRS > 120 ms), sintomatici (NYHA II), con indicazione alla stimolazione ventricolare e/o ad ICD profilattico.
4. Pazienti con stimolazione ventricolare destra, ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$), importante desincronizzazione ventricolare, sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale (upgrade).

Indicazioni alla CRT in aggiunta all'ICD

L'utilizzo dell'ICD, in aggiunta alla CRT (dispositivo CRT/D), deve basarsi sulle raccomandazioni alla terapia con ICD in termini di prevenzione primaria^(28,30-31) o secondaria della morte improvvisa (vedi capitoli successivi).

Bibliografia

- 1) Brown A, Cleland JGF: Influence of concomitant disease on pattern of hospitalisation in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 1063-1069.
- 2) The SEOSI Investigators: Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. *Eur Heart J* 1997; 703-12.
- 3) Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara D: La terapia di resin-

- cronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl.* 2004 Jun;5(6):445-56.
- 4) Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
 - 5) Kass DA: Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 16, pp. S35-S41, Suppl. 1, September 2005
 - 6) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.: for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
 - 7) Wiggers CJ: The muscular reaction of the mammalian ventricle to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-78.
 - 8) Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 595-602.
 - 9) Xiao HB, Lee CH, Gibson DG: Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
 - 10) Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM: Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med* 1974;56:251-5.
 - 11) Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
 - 12) Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al.: Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
 - 13) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.
 - 14) Rosanio S, Schwarz ER, Ahmad M, et al.: Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:710-717.
 - 15) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al.: Effect of pacing chamber and atrio-ventricular delay on acute systolic function of pace patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
 - 16) Kass DA, Chen CH, Curry C, et al.: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;22:1567-1573.
 - 17) Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, et al.: Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28-31.
 - 18) Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al.: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
 - 19) Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al.: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
 - 20) Toussaint JF, Lavergne T, Ollitraut J, et al.: Biventricular pacing in severe heart failure patients reverses electromechanical dyssynchronization from apex to base. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1731-4.
 - 21) Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al.: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
 - 22) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
 - 23) Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
 - 24) McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, et al.: Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Summ.)* 2004 Nov;(106):1-8
 - 25) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 - 26) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
 - 27) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1703-19.
 - 28) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jun;26(11):1115-40. E pub 2005 May 18.
 - 29) Hunt SA et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116-43
 - 30) Kadish A, MD, Mehra M, MD: Heart Failure Devices Implantable Cardioverter Defibrillators and Biventricular Pacing Therapy . *Circulation* 2005;111:3327-3335
 - 31) AHA Science Advisory: Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
 - 32) Yu CM, Bleeker GB, Wing-Hong Fung J, et al.: Left ventricular reverse remodelling but not clinical improvement predicts long term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112:1580-1586.
 - 33) Abraham WT, Young GB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR: Multicentric InSync ICD II Study Group. Effect of cardiac resynchronization on disease progression in

- patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110:2864-2868 (oct 2004).
- 34) Resynchronization therapy helps in NYHA class II and RV paced patients. A retrospective study. ACC Scientific Sessions 2004. www.theheart.org
- 35) Leclercq C, Walker S, Linde C, et al.: Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23:1780-7.
- 36) Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al.: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.
- 37) Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al.: Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl):S59.
- 38) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.: Dual chamber pacing or ventricular back-up in patients with an implantable defibrillator (DAVID trial). *JAMA* 2002, 288:3115-3123.
- 39) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003, 107: 2932-2937.