

Improving ventricular pacing in adults and children : to treat or to avoid dyssynchrony-induced cardiac failure

Citation for published version (APA):

van Geldorp, I. E. G. (2012). *Improving ventricular pacing in adults and children : to treat or to avoid dyssynchrony-induced cardiac failure*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20121116ig>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20121116ig](https://doi.org/10.26481/dis.20121116ig)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

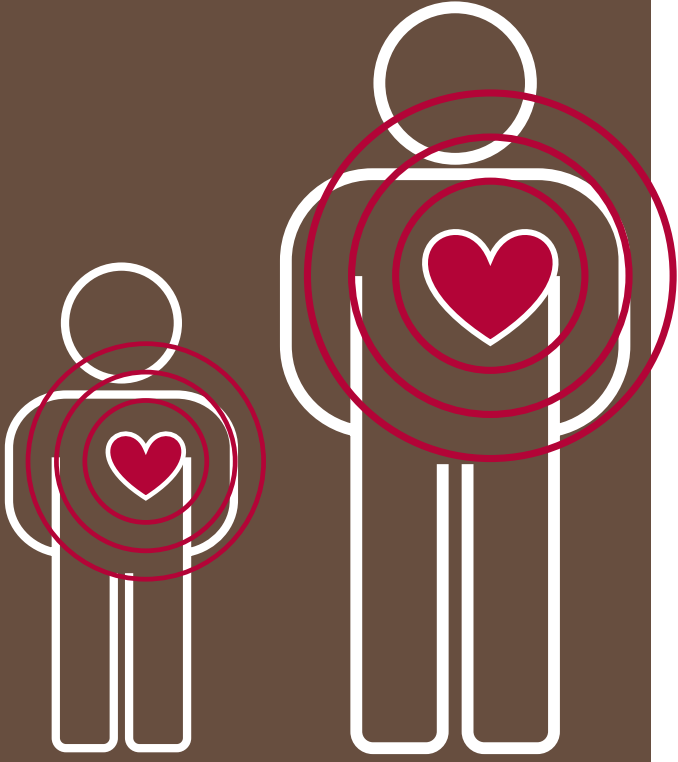
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary & Samenvatting

SUMMARY

Improving ventricular pacing in adults and children to treat or to avoid dyssynchrony-induced cardiac failure

The rationales for the general aim and the studies presented in this thesis are introduced in **chapter 1** and further elucidated in **chapter 2**. The common background of the research presented in this thesis is that disturbances in the physiological pattern of electrical ventricular activation, either due to a partially disrupted conduction system or by pacing of the ventricle, may be accompanied by dyssynchronous contraction of the left ventricular (LV) myocardium. Both intrinsic left bundle branch block and conventional right ventricular (RV) pacing are associated with functional impairment and structural remodeling of the LV, as well as with an increased risk for heart failure.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) by means of biventricular (BiV) pacing is on average beneficial in patients with severe LV dysfunction and severe clinical heart failure associated with either intrinsic or pacing-induced dyssynchrony. However, the individual response to CRT varies widely between patients, with inadequate response in 30-50% of the patients receiving CRT. Our research on optimization of CRT in adult patients to improve treatment of dyssynchrony-induced cardiac failure is presented in **chapters 3 and 4**.

In patients with congenital or acquired complete atrioventricular (AV) block, ventricular pacing is indicated when the intrinsic rhythm of the ventricles is inadequate. The awareness of the potentially deleterious effects of conventional RV pacing has initiated the search for alternative approaches for chronic ventricular pacing. The general objective of the studies presented in **chapters 5-8** was to define better pacing strategies in the young, aiming at prevention of pacing-induced cardiac deterioration.

Upgrade to biventricular pacing may also be considered in chronically paced patients with relatively mild cardiomyopathy

By restoration of a more coordinated contraction pattern, CRT aims to reverse the deleterious effects that may originate from LV dyssynchrony. It seems therefore reasonable to suppose that all patients with LV dyssynchrony may benefit from resynchronization, irrespective of the level of heart failure or etiology of dyssynchrony. In the study presented in **chapter 3**, we compared the effects of BiV pacing and RV pacing in previously chronically RV paced patients with relatively mild cardiomyopathy (LV ejection fraction $36\pm 10\%$) and, hence, no established indication for CRT. Biventricular pacing resulted in better LV function, less LV dilatation and less clinical symptoms. Furthermore, the response to BiV pacing did not correlate to the severity of either LV dysfunction or LV remodeling. Hence, upgrade to BiV pacing should be considered in chronically paced patients with relatively mild cardiomyopathy, in whom it may serve to prevent rather than to treat heart failure.

In the optimization of cardiac resynchronization, assessment of stroke volume changes using a non-invasive arterial pulse contour technique is promising

Hemodynamic and long-term benefits brought by CRT may be improved by tailoring of device-settings to the individual patient. However, procedures to optimize device-settings, as well as measurements to guide these optimization procedures, are still under debate. We sought for a patient-friendly non-invasive measurement to guide optimization procedures. Nexfin CO-Trek® (BMEYE B.V., Amsterdam, Netherlands) is such a non-invasive system, as it uses a finger-cuff with an arterial pulse contour technique for continuous measurement of stroke volume. In the study presented in **chapter 4**, we investigated the accuracy and feasibility of this non-invasive arterial pulse contour technique in optimization of AV delay in CRT, through comparisons with echo Doppler aortic velocity-time integral at 1) the measurement of beat-to-beat stroke volume changes, 2) the assessment of relative effects of CRT at various AV delays, and 3) the determination of an optimal AV delay. Nexfin CO-Trek® had a good precision at all three points. Therefore, and because of its easy and patient-friendly use, we judged the non-invasive arterial pulse contour technique as a promising tool to evaluate hemodynamic changes for individualized optimization of CRT.

In children with isolated atrioventricular block, chronic left ventricular pacing, as compared with right ventricular pacing, results in a better left ventricular function

Given the acute beneficial hemodynamic effects of single-site LV pacing shown by earlier studies of our group, we investigated whether chronic LV pacing is superior to RV pacing in children with AV block and structurally normal hearts. In **chapter 5**, a small study is presented in which we retrospectively evaluated echocardiographic data on LV function from healthy children (control subjects) and from children with isolated AV block undergoing chronic epicardial pacing at either the RV or LV. After chronic LV pacing, LV diameter, geometry and function (fractional shortening) were at the level of healthy children, whereas chronic RV pacing was associated with a decrease in LV fractional shortening and a higher LV systolic eccentricity index.

Subsequently, we evaluated long-term influences of chronic ventricular pacing in children with isolated AV block in a large observational multi-center study, carried out at 27 centers. In this study, presented in **chapter 6**, we retrospectively investigated the impact of ventricular pacing site on LV function in almost 300 children with permanent ventricular pacing for isolated AV block. The results indicated that the site of pacing is an important determinant of LV function, with LV fractional shortening being significantly higher in children with chronic LV pacing than in children with chronic RV pacing. Furthermore, LV fractional shortening was subnormal (<28%) in 14% of the RV-paced children, whereas it was normal in all LV-paced children.

The retrospective nature of our gathered data, however, limited the evaluation to the measurement of LV shortening fraction. The purpose of the cross-sectional multi-center study presented in **chapter 7** was therefore to evaluate the influence of different ventricular pacing

sites on long-term LV function and synchrony in children with isolated AV block, using cross-sectional assessment of multiple echocardiography parameters of LV function and dyssynchrony. Echocardiography data of 178 chronically paced children from 21 centers were systematically analyzed in a core lab. Left ventricular synchrony, pump function and contraction efficiency were significantly affected by pacing site and were best in children paced at the LV apex or lateral wall. Pacing from the RV free wall was related with decreased LV function, whereas LV apical and LV lateral wall pacing were associated with preserved LV function. In both the retrospective and cross-sectional evaluation, age at implantation, pre-implantation LV size and function, duration of pacing, DDD mode, QRS duration and presence of maternal auto-antibodies had no significant impact on long-term outcomes.

Patients with a systemic right ventricle may benefit from single-site systemic ventricular pacing or biventricular pacing

The study presented in **chapter 8** concerns ventricular pacing in patients in whom the RV instead of the LV supports the systemic circulation. In these patients, having a high risk for dysfunction of the systemic ventricle, conventional non-systemic ventricular pacing (i.e. LV pacing in these patients) may even further increase the risk to develop RV dysfunction. In our study population of nine patients with a transposition of the great arteries treated by atrial redirection surgery (Senning or Mustard procedure), acute hemodynamic effects of endocardial systemic ventricular pacing and BiV pacing were significantly and equally better than those of non-systemic ventricular pacing. As such, systemic ventricular pacing and BiV pacing may avoid additional pacing-induced risk for cardiac failure in patients with a systemic RV, and may therefore be the preferred strategies for chronic ventricular pacing in these patients.

In the last chapter of this thesis (**chapter 9**), the findings of above-mentioned studies are linked and put in broader perspective. Discussions are accompanied by recommendations for 'optimal pacing' and suggestions for related future research.

Cardiac resynchronization therapy can be improved by better patient selection and more reliable optimization protocols

The first part of the **general discussion** concerns optimization of CRT. On the one hand CRT might be reserved to a select subgroup of patients complying with current guidelines. On the other hand, since it may prevent or slow the progression to severe heart failure, the application of CRT might also be expanded to patients with only mild cardiomyopathy associated with dyssynchrony. However, complication rate and unnecessary costs are important issues in a mildly symptomatic patient cohort and make (upgrade to) BiV pacing in every patient with a conventional pacemaker indication or an intrinsic LBBB unfavorable. Until now, neither the long-term effect of (pacing-induced) dyssynchrony, nor the response to CRT can be predicted for the

individual patient. The application of BiV pacing may better be limited to patients presenting overt echocardiographic signs of remodeling or deterioration of LV function. This recommendation is supported by the observation that adverse remodelling may be reversed by BiV pacing.

The method of optimization and its accuracy seem to be of critical importance for the reliability of the outcome of CRT-optimization. Variability of measurements used (the sum of biological and technical variability) is in the same range as the size of the effect to be measured. This implies that simply selecting the setting at which the highest single value is measured, is not the optimal approach to maximize the individual benefit of CRT. To decrease the impact of inevitable biological and measurement variability, multiple measurements should be taken and averaged for each device setting. Prospective, randomized studies, using adequate optimization protocols, are needed to clarify the real clinical impact of individual optimization on the patient's course.

“Primum non nocere”: optimal-site pacing may prevent pacing-induced cardiac dysfunction

In the second part of the **general discussion**, several sites for chronic ventricular pacing are reviewed and clinical implications of these sites are discussed. Based on rationale and research, we suggest implantation of the lead for chronic ventricular pacing at the systemic ventricle, especially so when a surgical approach is also practically advised. Future studies with very long-term longitudinal follow-up and parameters other than those for systemic ventricular function are needed to investigate the hypothesis that systemic ventricular pacing indeed prevents pacing-induced heart failure. To facilitate the application of “optimal-site pacing” in clinical practice, it would be helpful when a range of functionally preferred pacing sites could be defined. It should therefore be investigated whether or not clinically relevant differences exist between pacing at different sites of the systemic ventricle. Future studies are also needed to investigate whether the difference between single-site systemic ventricular pacing and biventricular pacing is clinically relevant.

SAMENVATTING

Verbeteren van ventriculaire pacemakertherapie bij volwassenen en kinderen ter behandeling of voorkoming van hartfalen geïnduceerd door dyssynchronie

De motieven voor bovengenoemde algemene intentie van het proefschrift en de daarin beschreven studies worden kort uiteengezet in **hoofdstuk 1** en verder onderbouwd in **hoofdstuk 2**. De gemeenschappelijke achtergrond van het in dit proefschrift beschreven onderzoek betreft het feit dat een abnormaal elektrisch activatiepatroon van het hart kan samengaan met een slecht gecoördineerde, dyssynchrone samentrekking van het linker ventrikel (LV). Een abnormaal activatiepatroon kan niet alleen veroorzaakt worden door een gedeeltelijke onderbreking van het speciale elektrische geleidingssysteem, maar ook door kunstmatige elektrische stimulatie met behulp van een pacemaker. Zowel elektrisch stimuleren (i.e., pacen) van het rechter ventrikel (RV) als een onderbreking van het geleidingssysteem naar het LV, oftewel een linker bundeltakblok, zijn zowel geassocieerd met functionele achteruitgang en structureel remodeleren van het hart, alsook met een verhoogd risico op hartfalen.

Biventriculair (BiV) pacen, het kunstmatig stimuleren van beide ventrikels, kan de synchronie tussen beide ventrikels herstellen. Deze zogenoemde cardiale resynchronisatietherapie (CRT) is effectief gebleken in patiënten met ernstige dysfunctie van het LV geassocieerd met intrinsieke dyssynchronie of met door pacen geïnduceerde dyssynchronie. De individuele respons op CRT varieert echter in grote mate, hetgeen blijkt uit het feit dat 30-50% van de patiënten die CRT krijgen een inadequate respons hebben. Om het behandelingseffect te vergroten zou CRT in verschillende opzichten verbeterd kunnen worden. Ons onderzoek in relatie tot de optimalisatie van CRT, met het streven dyssynchronie-geïnduceerd hartfalen in volwassenen te behandelen, wordt beschreven in de **hoofdstukken 3 en 4**.

Bij patiënten met een aangeboren of verworven blokkade van de elektrische geleiding tussen atria en ventrikels, een atrioventriculair (AV) blok, is ventriculair pacen geïndiceerd indien het spontane ventriculaire ritme te laag is. De bewustwording van de potentieel nadelige effecten van conventionele RV-stimulatie heeft een zoektocht geïnitieerd naar alternatieve methoden voor chronisch ventriculair pacen. In de **hoofdstukken 5-8** worden de studies gepresenteerd die betrekking hebben op het streven naar preventie van de functionele en structurele verslechtering van het hart die geassocieerd is met chronisch pacen in jonge patiënten.

De overstap naar biventriculair pacen zou overwogen kunnen worden bij chronisch gestimuleerde patiënten met relatief milde cardiomyopathie.

Cardiale resynchronisatietherapie probeert de negatieve effecten die het gevolg zijn van dyssynchronie van het LV ongedaan te maken door het bewerkstelligen van een beter gecoördineerd contractiepatroon. Het lijkt daarom aannemelijk dat alle patiënten met

dyssynchronie van het LV baat zouden kunnen hebben bij CRT, ongeacht de mate van hartfalen of de oorsprong van de dyssynchronie. In de studie die wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 3** hebben we de effecten van BiV-pacen en RV-pacen vergeleken in een groep chronisch RV-gestimuleerde patiënten die vanwege hun relatief milde cardiomyopathie (LV ejectiefractie $36\pm 10\%$) buiten de gebruikelijke criteria voor CRT vielen. Biventriculaire stimulatie resulteerde in een betere LV functie, minder LV dilatatie en minder klinische symptomen dan RV-pacen. Bovendien leek de respons op BiV-pacen niet gerelateerd aan de ernst van de LV-dysfunctie, noch aan de mate van de structurele veranderingen van het LV. Bij chronisch RV-gestimuleerde patiënten met relatief milde cardiomyopathie zou de toepassing van BiV-pacen dus overwogen kunnen worden, waarbij CRT niet zozeer dient als therapie voor hartfalen maar meer gebruikt wordt ter preventie van hartfalen.

Voor de optimalisatie van cardiale resynchronisatietherapie kan gebruik gemaakt worden van non-invasief gemeten contouren van de arteriële drukgolf

Acute en lange-termijn effecten van CRT zouden verder verbeterd kunnen worden door het afstemmen van de pacemakerinstellingen op de individuele patiënt. Maar zowel de procedures om de instellingen te optimaliseren, als de parameters die daarbij gebruikt worden, zijn nog steeds onderwerp van discussie. Bij optimalisatieprocedures heeft een patiëntvriendelijke, non-invasieve meting de voorkeur. Nexfin CO-Trek[®] (BMEYE B.V., Amsterdam, Nederland) is een techniek die veranderingen in het slagvolume kan bepalen uit non-invasief gemeten contouren van de arteriële drukgolf in de vinger. In **hoofdstuk 4** onderzochten we de precisie en de toepasbaarheid van deze techniek in de optimalisatie van het AV-interval, door het met de arteriële drukgolfmetingen bepaalde slagvolume op drie manieren te vergelijken met de snelheid-tijd integraal van de aorta bloedvolumestroom gemeten met echo Doppler; de meting van slag-tot-slag veranderingen in slagvolume, de bepaling van relatieve effecten van CRT bij verschillende AV-intervallen, en de vaststelling van een optimaal AV-interval. Nexfin CO-Trek[®] had een goede precisie op alle drie niveaus. Daarom, en omdat het een makkelijke en patiëntvriendelijke methode betreft om hemodynamische veranderingen te evalueren, vinden wij dat het gebruikmaken van non-invasief gemeten contouren van de arteriële drukgolf in de vinger veelbelovend is in de individuele optimalisatie van CRT.

In kinderen met een geïsoleerd atrioventriculair blok resulteert chronisch links ventriculair pacen, in vergelijking met rechts ventriculair pacen, in een betere functie van het linker ventrikel

Gezien de gunstige hemodynamische effecten van LV-pacen in de acute situatie die in eerdere studies van onze groep werden aangetoond, onderzochten we of ook chronisch pacen op het LV in kinderen met een structureel normaal hart beter is dan RV-pacen. **Hoofdstuk 5** betreft een kleine studie waarin we retrospectief, met behulp van bestaande echocardiografische data, de

LV-functie evalueerden in kinderen met een compleet AV-blok die chronisch op het LV of RV gestimuleerd werden. Ook beoordeelden we de LV-functie in een controlegroep met gezonde kinderen. In kinderen met chronische LV-stimulatie waren de LV-diameter, geometrie en functie op het niveau van gezonde kinderen, terwijl chronische RV-stimulatie geassocieerd was met een verminderde verkortingsfractie van het LV en een hogere systolische wandspanning van het LV.

Vervolgens evalueerden we de effecten van chronisch ventriculair pacen in kinderen met een geïsoleerd AV-blok in een grote, in 27 centra uitgevoerde, observationele studie. In deze in **hoofdstuk 6** beschreven multicenter studie werd het belang van de paceplaats op LV-functie retrospectief onderzocht in bijna 300 kinderen met chronisch ventriculair pacen voor een geïsoleerd AV-blok. De resultaten van deze studie lieten zien dat de plaats waar gestimuleerd wordt een belangrijke invloed heeft op LV-functie, met een significant betere functie in kinderen met chronisch LV-pacen dan in kinderen met chronisch RV-pacen. Verder bleek dat de verkortingsfractie van het LV in 14% van de kinderen met RV-pacen subnormaal (<28%) was, terwijl deze goed was in alle kinderen met LV-pacen.

Door het retrospectieve karakter van de studie waren vooral echografische data voorhanden waarmee de verkortingsfractie van het LV bepaald kon worden. Derhalve werd de multicenter studie die wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 7**, zo opgezet dat middels een cross-sectionele echocardiografische evaluatie meerdere parameters van LV-functie en dyssynchronie bepaald konden worden. Daarmee onderzochten we in kinderen met een geïsoleerd AV-blok de lange-termijn invloed van de paceplaats op de functie, synchronie en effectiviteit in contractie van het LV. Echocardiografische data van 178 chronisch gestimuleerde kinderen van 21 centra werden systematisch geanalyseerd in één laboratorium. Synchronie, pompfunctie en effectiviteit in contractie van het LV werden significant beïnvloed door paceplaats en waren het best in kinderen die werden gestimuleerd op de apex of laterale wand van het LV. Pacen van de vrije wand van het RV was sterk geassocieerd met een verminderde functie, terwijl pacen van de apex en vrije wand van het LV geassocieerd was met intacte LV-functie. Zowel in de retrospectieve als in de cross-sectionele evaluatie hadden leeftijd bij implantatie, grootte en functie van het LV vóór implantatie, duur van pacen, manier van pacen (DDD-mode), QRS-duur en aanwezigheid van maternale auto-antistoffen, geen significante impact op lange termijn uitkomsten.

Patiënten met een systemische rechter ventrikel zouden profijt kunnen hebben van systemisch ventriculair of biventriculair pacen

De studie die in **hoofdstuk 8** wordt gepresenteerd, heeft betrekking op pacen in patiënten met een ondersteuning van de systemische circulatie door het RV, in plaats van het LV. Bij deze patiënten, die sowieso een verhoogd risico hebben op disfunctie van het systemische RV, kan LV-pacen (i.e., non-systemisch ventriculair pacen) het risico op RV-dysfunctie verder vergroten. In onze studiepopulatie van negen patiënten met een transpositie van de grote vaten behandeld met atriale redirectionele chirurgie (procedure volgens Senning of Mustard), waren de acute

hemodynamische effecten van endocardiaal systemisch ventriculair en BiV-pacen significant beter dan die van endocardiaal non-systemisch ventriculair pacen. Daarom zou in patiënten met een systemische RV het additionele risico voor hartfalen dat wordt geïnduceerd door pacen, mogelijk voorkomen kunnen worden door systemisch ventriculair of BiV te pacen.

In het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (**hoofdstuk 9**) worden de bevindingen van bovengenoemde studies met elkaar verbonden en in een breder perspectief geplaatst. Discussies worden vergezeld door aanbevelingen voor de beste strategie voor pacen en door suggesties voor gerelateerd toekomstig onderzoek.

Cardiale resynchronisatietherapie kan verbeterd worden door betere patiëntselectie en door betrouwbaardere optimalisatieprotocollen

Het eerste deel van de algemene discussie behandelt de optimalisatie van CRT. Aan de ene kant zou CRT gereserveerd dienen te blijven voor een selecte subgroep van patiënten die voldoen aan de richtlijnen. Maar aangezien CRT de progressie naar ernstig hartfalen zou kunnen voorkomen of vertragen, zou aan de andere kant de toepassing van CRT misschien uitgebreid moeten worden naar patiënten met slechts milde dyssynchronie-geassocieerde cardiomyopathie. In een mild symptomatische patiëntengroep zijn het risico op complicaties en onnodige kosten echter belangrijke aspecten die het niet wenselijk maken om BiV-pacen toe te passen in iedere individuele patiënt met een indicatie voor conventioneel pacen of een intrinsiek linker bundeltakblok. Tot nu toe zijn noch de lange termijn effecten van dyssynchronie, noch de respons op CRT voor de individuele patiënt te voorspellen. Daarom, en omdat de negatieve effecten van dyssynchronie (deels) omkeerbaar zijn, zou de toepassing van BiV-pacen vooralsnog het beste gereserveerd kunnen worden voor patiënten die zich presenteren met duidelijke tekenen van remodeleren of disfunctie van het LV.

Voor de betrouwbaarheid van de uitkomst van de optimalisatie van CRT lijken de optimalisatiemethode en zijn precisie van kritisch belang. De variabiliteit in de gebruikte metingen (de som van biologische en technische variabiliteit) is in dezelfde orde van grootte als het effect dat gemeten moet worden. Dit houdt in dat het eenvoudig selecteren van de instelling waarbij de beste waarde gemeten wordt niet de optimale aanpak is om het individuele voordeel van CRT te maximaliseren. Om het effect van onvermijdbare biologische variabiliteit en meetfouten te verminderen zouden voor iedere instelling meerdere metingen moeten worden gedaan en worden gemiddeld. Prospectieve gerandomiseerde studies die gebruik maken van adequate optimalisatieprotocollen die aan bovengenoemde voorwaarde voldoen, zijn nodig om de daadwerkelijke klinische impact van CRT-optimalisatie te bepalen.

“Primum non nocere”; pacen op de optimale paceplaats zou pacen-geïnduceerd hartfalen kunnen voorkomen

In het tweede deel van de algemene discussie worden verschillende locaties voor chronisch ventriculair pacen besproken en worden de klinische implicaties van deze locaties bediscussieerd. Uitgaand van logica en de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek, adviseren wij om voor de toepassing van chronisch ventriculaire stimulatie de pacemakerdraad te implanteren op de systemische ventrikel. Dit advies geldt vooral indien een chirurgische benadering ook om praktische redenen wordt geadviseerd. Om de veronderstelling te onderzoeken dat stimulatie van het systemische ventrikel pacen-geïnduceerd hartfalen kan voorkomen, zijn vervolgstudies nodig met langere follow-up en andere parameters dan alleen die voor de functie van de systemische ventrikel. Om de klinische toepasbaarheid van pacen op de optimale paceplaats te vergroten, zou het van voordeel zijn als een groter gebied van functioneel te prefereren paceplaatsen gedefinieerd zou kunnen worden. Het zou daarom onderzocht moeten worden of er klinisch-relevante verschillen bestaan tussen stimulatie van verschillende paceplaatsen op het systemische ventrikel. Ook zijn er toekomstige studies nodig om te onderzoeken of het verschil tussen biventriculair pacen en pacen op een enkele paceplaats op het systemische ventrikel klinisch relevant is.