

# L'ABLAZIONE DEL NODO ATRIOVENTRICOLARE NEL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: È ANCORA DI ATTUALITÀ?

*F. Stazi*

**UOS Elettrostimolazione ed Elettrofisiologia,  
Ospedale San Giovanni-Addolorata di Roma.**

L'ablazione del nodo atrioventricolare consiste nella deliberata distruzione della giunzione atrioventricolare al fine di creare un blocco atrioventricolare completo. Tale terapia viene usata da circa 30 anni come forma di controllo della frequenza nei pazienti con fibrillazione atriale. Il razionale di tale terapia è di elegante semplicità. Una volta interrotta la comunicazione elettrica tra atri e ventricoli ed assicurata l'attivazione ventricolare, tramite il concomitante impianto di un pacemaker, si ottiene la regolarizzazione degli intervalli RR, la prevenzione delle fasi di elevata frequenza ventricolare, soprattutto durante sforzo, e si può eventualmente sospendere la terapia farmacologica precedentemente assunta per il controllo della frequenza, che spesso non è di per sé scevra da effetti negativi su mortalità e morbilità. Le ovvie limitazioni dell'ablazione della giunzione atrioventricolare consistono nella necessità di mantenere la terapia anticoagulante, nella perdita della sincronia atrioventricolare e nella dipendenza a vita dal pacemaker. La conseguenza di quanto detto è che i sintomi che sono causati dall'elevata ed irregolare frequenza ventricolare possono beneficiare molto della procedura mentre quelli che derivano dalla perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare e dalla perdita del sincronismo atrioventricolare non sono invece influenzati dall'ablazione.

La giunzione atrioventricolare è una struttura complessa composta dal nodo atrioventricolare e dal fascio di His. L'interruzione della conduzione atrioventricolare può avvenire per ablazione percutanea transcatetere con radiofrequenza di ognuna di queste strutture, oppure per l'ablazione degli inputs atriali al nodo AV, la cosiddetta modificazione del nodo atrioventricolare. I risultati procedurali sono buoni. Il blocco completo si ottiene in circa il 98-99% dei pazienti, sebbene in un 7-10% dei casi ci possa essere una ripresa della conduzione tale da richiedere una seconda procedura. Le complicanze acute comprendono quelle legate all'ablazione (sanguinamento a livello dell'accesso venoso od arterioso) e quelle connesse con l'impianto del pacemaker (disloca-

zione degli elettrocateri, ematoma, infezione, pneumotorace, versamento pericardico). Nel "The multicenter ablate and pace trial" <sup>1</sup> complicanze procedurali precoci a 30 giorni erano presenti nel 4.5% dei pazienti e complicanze tardive si sono verificate in un ulteriore 5.1% dei casi.

Le linee guida del trattamento della fibrillazione atriale ritengono ragionevole l'ablazione del nodo atrioventricolare per controllare la frequenza cardiaca quando la terapia farmacologica è insufficiente od associata ad effetti collaterali inaccettabili (classe IIa, livello di evidenza B) o quando è sospettata una cardiomiopatia mediata dalla tachicardia (classe IIb, livello di evidenza C). In ogni caso, ritengono la procedura ovviamente controindicata (classe III) se non è preceduta da un tentativo di terapia farmacologica <sup>2</sup>.

### **Ma quali e quanti sono i pazienti che possono essere candidabili all'ablazione della giunzione atrioventricolare?**

La risposta a questa domanda è resa difficile dalla mancanza di criteri unanimemente accettati per definire quali sono i limiti di frequenza ventricolare oltre i quali si può parlare di frequenza mal controllata o refrattaria alla terapia. Le linee guida del 2006 <sup>3</sup> suggeriscono una frequenza cardiaca di 60-80 bpm a riposo e tra 90 e 115 bpm durante sforzo moderato. Nel RACE <sup>4</sup> e nell'AFFIRM <sup>5</sup> i pazienti con frequenza ventricolare <100 bpm presentavano una riduzione dell'endpoint combinato di morte, ospedalizzazione cardiovascolare ed IMA rispetto a quelli con frequenza >100 bpm. Il RACE II <sup>6</sup>, invece, non ha trovato differenze tra coloro che avevano un controllo più stretto della frequenza (<80 bpm a riposo e <110 bpm durante sforzo moderato) rispetto a quelli con controllo più lasso (<110 bpm a riposo).

Con tutte le limitazioni che derivano da quanto precedentemente detto, si stima che il 10% dei pazienti con fibrillazione atriale sia refrattario alla terapia farmacologica e possa soffrire di sintomi intrattabili e di ridotta qualità di vita <sup>7</sup> e quindi essere candidabile all'ablazione della giunzione atrioventricolare. Tale percentuale è ovviamente inferiore quando dal mondo reale si passa a quello dei grandi trials.

Nel gruppo di controllo della frequenza dell'AFFIRM <sup>5</sup>, l'obiettivo terapeutico era una frequenza <80 bpm a riposo ed una frequenza media all'Holter di 24 ore <100 bpm con punte massime non superiori al 110% della frequenza massima teorica o una frequenza ventricolare durante il "six minutes walking test" <110 bpm. Nel corso dello studio, tale obiettivo è stato raggiunto nei due terzi dei pazienti ed il 5% dei soggetti è stato sottoposto ad ablazione del nodo atrioventricolare. Nel RACE <sup>4</sup>, che si prefiggeva invece una frequenza ventricolare <100 bpm a riposo, solo l'1% dei pazienti è stato trattato con l'ablazione.

### **Quali sono i risultati dell'ablazione della giunzione atrioventricolare come terapia della fibrillazione atriale?**

Poiché nel corso degli anni sono stati in realtà condotti pochi studi sull'argomento e con casistiche limitate, la migliore risposta a questa domanda la forniscono forse i risultati di una metanalisi recentemente pubblicata <sup>8</sup>, che ha

valutato l'efficacia dell'ablazione del nodo atrioventricolare versus la terapia farmacologica in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria e che ha incluso un confronto tra pazienti con funzione sistolica conservata o ridotta. Cinque studi sono stati presi in considerazione per l'analisi di efficacia, per un totale di 314 pazienti (161 sottoposti ad ablazione e 153 trattati farmacologicamente) seguiti per un follow-up medio di 10 mesi. Due di questi studi<sup>11,12</sup> comprendevano pazienti ( $n = 116$ ) con ridotta funzione sistolica ( $FE 44 \pm 4\%$ ), altri due<sup>10-13</sup> riportavano una FE media del  $57 \pm 4\%$  e gli autori del quinto<sup>9</sup>, infine, asserivano che "la maggioranza dei soggetti aveva una normale funzione sistolica del ventricolo sinistro". Quattro<sup>9-11,13</sup> studi erano randomizzati, il quinto<sup>12</sup> era prospettico. I criteri di inclusione prevedevano fibrillazione atriale persistente o parossistica in 4 trials<sup>9-12</sup> e fibrillazione permanente nel quinto<sup>13</sup>. Nello studio di Ueng<sup>12</sup>, infine, i pazienti dovevano avere una fibrillazione atriale isolata. In tutti gli studi, la terapia farmacologica era interrotta dopo l'ablazione, a meno che non vi fossero indicazioni di altra natura alla prosecuzione del trattamento e in tutti gli studi la stimolazione ventricolare era sempre limitata al solo ventricolo destro.

In sintesi, la metaanalisi mostra che nei pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica, l'ablazione del nodo atrioventricolare determina un miglioramento significativo rispetto alla terapia medica di sintomi e qualità di vita. L'ablazione induce inoltre modesti e non significativi miglioramenti della tolleranza allo sforzo e dei parametri ecocardiografici. Nei pazienti con ridotta funzione sistolica, il miglioramento della frazione d'eiezione indotto dall'ablazione raggiunge invece la significatività statistica, anche se gli stessi autori sono molto cauti nel valutare questo dato che deriva da due soli studi, di cui uno è non randomizzato ed è quello che ha mostrato la gran parte del beneficio<sup>12</sup>. La mortalità, infine, non differisce dopo ablazione rispetto alla terapia farmacologica, sebbene i numeri siano troppo piccoli per conclusioni definitive. La sostanziale assenza di effetti negativi dell'ablazione sulla mortalità era stata comunque già dimostrata in precedenza. Ozcan<sup>14</sup> esaminò la mortalità di 350 pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica, il 37% dei quali aveva una frazione d'eiezione  $\leq 40\%$ , sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare ed impianto di PM e confrontati con gruppi di controllo. Lo studio era retrospettivo. Furono usati due gruppi di controllo: uno costituito da soggetti sani appaiati per sesso ed età, l'altro formato, invece, da una serie consecutiva di pazienti con fibrillazione atriale trattati con terapia medica. Dopo un follow-up medio di poco superiore ai 3 anni, la mortalità dei soggetti trattati con ablazione era superiore a quella dei controlli sani (senza fibrillazione) mentre non c'erano differenze rispetto al gruppo con fibrillazione atriale e terapia medica neanche nel sottogruppo dei pazienti con ridotta funzione contrattile.

Questi dati hanno contribuito a fugare i timori che la procedura potesse essere dannosa inducendo un aumento del rischio di morte improvvisa. L'ablazione della giunzione atrioventricolare induce in effetti uno stato pro-aritmico transitorio che è frequenza-dipendente e che si risolve però dopo le prime settimane. I pazienti, perciò, dovrebbero essere monitorati in ospedale per almeno 48 ore dopo la procedura e stimolati a 80-90 bpm per le prime settimane per diminuire il rischio di seri eventi aritmici. La gestione dei pazienti con scompenso dovrebbe essere più individualizzata perché hanno un rischio

aritmico maggiore<sup>15</sup>. In questa maniera, il rischio di morte improvvisa nei pazienti sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare si è rivelato simile a quello dei pazienti posti in terapia farmacologica. Una metaanalisi di Wood<sup>16</sup> mostra ad esempio un tasso di morte improvvisa del 2.1% durante 30 mesi di follow-up contro il 3.1-3.8% registrato nei 28 mesi dello studio RACE<sup>17</sup> e nei 42 mesi dell’AFFIRM<sup>18</sup>.

La mancanza di effetti positivi dell’ablazione del nodo atrioventricolare su endpoints pesanti e la contemporanea acquisizione di consapevolezza sui possibili effetti deleteri della stimolazione ventricolare destra<sup>19-21</sup>, ha portato ad ipotizzare che il ricorso alla stimolazione biventricolare dopo ablazione potesse fornire risultati migliori. Anche in questo caso, disponiamo di una recente meta analisi<sup>22</sup> che ha preso in considerazione 5 studi randomizzati<sup>23-27</sup> per complessivi 686 pazienti con fibrillazione atriale permanente refrattaria alla terapia farmacologica e per tale motivo sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare. 413 pazienti ricevevano una stimolazione biventricolare e 273 erano invece stimolati solo a livello del ventricolo destro. Il follow-up medio oscillava tra 6 e 20 mesi, la maggior parte dei pazienti aveva più di 65 anni e presentava una frazione d’ieiezione del ventricolo sinistro <45%. Nei vari studi, una porzione oscillante tra il 31 ed il 95% dei soggetti era in classe NYHA III o IV.

I risultati mostrano che in pazienti con fibrillazione atriale permanente refrattaria alla terapia farmacologica, sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare, il ricorso alla stimolazione biventricolare riduce significativamente il rischio di ricovero per scompenso, induce un miglioramento dei parametri ecocardiografici ma non ha effetti su mortalità, distanza percorsa al “6 minutes walking test” e qualità di vita. Da segnalare che tutti gli studi presi in considerazione erano di casistica e follow-up troppo limitati per evidenziare eventuali effetti sulla sopravvivenza.

Sulla base dei dati fino a qui esposti, quindi, sembrerebbe di poter dire che l’ablazione del nodo atrioventricolare nella terapia di fibrillazione atriale ha un’indicazione “di nicchia”, limitata a migliorare sintomi e qualità di vita nei pazienti effettivamente refrattari alla terapia medica e che, nei pazienti con ridotta funzione contrattile del ventricolo sinistro, dovrebbe essere associata alla stimolazione biventricolare. In tale contesto, inoltre, sarebbe auspicabile il confronto tra l’ablazione del nodo atrioventricolare (moderna forma di “rate-control therapy”) e l’ablazione della fibrillazione atriale (versione avanzata della rhythm-control therapy). Confronto su cui al momento non vi sono dati disponibili se non quelli, limitati per casistica e durata di follow-up, provenienti dal PABA-CHF<sup>28</sup> trial. Questo studio ha confrontato in modo randomizzato l’isolamento delle vene polmonari (n = 41) con l’ablazione del nodo atrioventricolare (n = 40) e l’impianto di un pacemaker biventricolare in 81 soggetti con frazione d’ieiezione < 40% e classe NYHA II-III, seguiti per un periodo medio di 6 mesi. Circa il 50% dei pazienti presentava fibrillazione parossistica mentre l’altra metà era affetta dalla forma persistente. L’endpoint primario era una combinazione di frazione d’ieiezione, distanza percorsa durante il “6 minutes walking test” e risultati del questionario “Minnesota living with heart failure”. Dopo 6 mesi, l’88% dei soggetti trattati con l’isolamento delle vene polmonari era libero dall’aritmia, anche se 8 soggetti avevano dovuto subire una seconda procedura. Tale percentuale si abbassava al 71% con-

siderando solo coloro che non assumevano terapia antiaritmica. La frazione d'ieiezione aumentava dell' $8 \pm 8\%$  6 mesi dopo l'isolamento delle vene polmonari, mentre diminuiva dell' $1 \pm 4\%$  dopo l'ablazione del nodo atrioventricolare ( $p < 0.001$ ). Analogamente, l'aumento della distanza percorsa durante il "6 minutes walking test" era maggiore (da  $269 \pm 54$  mt a  $340 \pm 49$  mt) nel gruppo trattato con l'isolamento delle vene polmonari che in quello sottoposto all'ablazione del nodo (da  $281 \pm 44$  mt a  $297 \pm 36$  mt,  $p < 0.001$ ). Anche la qualità di vita, infine, risultava significativamente migliorata dall'isolamento delle vene polmonari ( $p < 0.001$ ). Da notare che gli effetti positivi di tale terapia risultavano maggiori nei soggetti con fibrillazione atriale persistente piuttosto che in quelli con la forma parossistica.

Infine, un'ulteriore possibile indicazione all'ablazione del nodo atrioventricolare è nei pazienti portatori di ICD in cui episodi di fibrillazione atriale ad elevata frequenza, non altrimenti controllabili, sono responsabili di ripetuti shock inappropriati da parte del defibrillatore.

### **Ablazione del nodo atrioventricolare e terapia di resincronizzazione**

Passiamo ora a valutare, invece, il ruolo dell'ablazione del nodo atrioventricolare nel contesto della terapia di resincronizzazione di pazienti affetti da scompenso cardiaco e fibrillazione atriale. In altre parole, il ruolo dell'ablazione del nodo atrioventricolare non più come terapia della fibrillazione atriale ma come ausilio alla resincronizzazione cardiaca in pazienti scompensati con concomitante presenza di fibrillazione atriale. L'ablazione del nodo atrioventricolare, quindi, come strumento della terapia dello scompenso.

Gli studi che hanno valutato i pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a resincronizzazione hanno dato risultati variabili in termini di mortalità e capacità funzionale ed hanno rilevato un più elevato tasso di non responder rispetto ai pazienti con ritmo sinusale<sup>29,30</sup>.

Al momento, le linee guida considerano la resincronizzazione in pazienti con fibrillazione atriale, FE  $\leq 35\%$  e dissincronia ventricolare in classe IIa, livello di evidenza B.

È stato suggerito che un'effettiva cattura biventricolare possa essere un elemento cruciale nel successo della resincronizzazione nei soggetti con fibrillazione atriale, visto che studi recenti hanno evidenziato in questi pazienti un'elevata prevalenza di fusioni e pseudofusioni<sup>31</sup>.

In questo contesto, pertanto, l'ablazione del nodo atrioventricolare potrebbe rivestire un ruolo importante nell'assicurare una completa cattura biventricolare. Anche in questo ambito, stante la scarsità di studi randomizzati, le migliori informazioni derivano da una metanalisi recentemente pubblicata<sup>32</sup>, che ha incluso 6 studi in cui sono stati confrontati pazienti con fibrillazione atriale trattati o meno con l'ablazione del nodo atrioventricolare<sup>33-38</sup>.

Gli studi nel complesso hanno incluso 768 pazienti, di cui 339 sono stati sottoposti all'ablazione. Tre studi<sup>34,36-37</sup> comprendevano solo casi di fibrillazione atriale permanente, uno<sup>33</sup> includeva fibrillazione persistente da almeno 3 mesi mentre in un altro, infine, il tipo di fibrillazione atriale non era specificato. Nessuno studio era randomizzato, quattro erano retrospettivi e due erano invece prospettici<sup>33,34</sup>. I criteri d'inclusione erano simili in tutti gli studi e comprendevano una FE  $\leq 35\%$ , una durata di QRS  $\geq 120$  msec ed una classe

NYHA  $\geq$  II. In due studi <sup>34-36</sup> i pazienti erano valutati a distanza di due mesi dall'impianto del pacemaker biventricolare e, in caso di una stimolazione biventricolare, <85% venivano sottoposti all'ablazione del nodo atrioventricolare. Negli altri studi, invece, l'ablazione era eseguita in caso di subottimale controllo della frequenza cardiaca con la terapia medica.

La percentuale di stimolazione biventricolare era ovviamente prossima al 100% nei soggetti ablati mentre negli altri oscillava tra l'82% <sup>6</sup> ed il 96.5% <sup>38</sup>.

L'ablazione riduceva significativamente il rischio di mortalità totale (RR 0.42,  $p < 0.001$ ) nei tre studi che hanno riportato tale dato <sup>35,36,38</sup>, inoltre, in due di questi lavori <sup>35,36</sup>, riduceva significativamente anche la mortalità cardiovascolare (RR 0.44,  $p < 0.01$ ).

Tre studi <sup>33,34,38</sup>, per un totale di 346 soggetti, hanno valutato l'impatto dell'ablazione sulla FE. Tale parametro incrementava in media del 10.3% nei pazienti trattati con l'ablazione e del 4.2% in quelli in terapia medica. La differenza media tra i due gruppi (6.1%,  $p = 0.2$ ) non era comunque significativa.

Alcuni dei lavori inclusi nella meta-analisi, infine, hanno valutato le conseguenze dell'ablazione sugli outcomes di capacità funzionale. La classe NYHA, nei tre studi <sup>33,34,38</sup> in cui era presa in considerazione, migliorava più nel gruppo ablazione (-0.81) che nell'altro (-0.45) e tale differenza risultava statisticamente significativa ( $p = 0.002$ ). Discordanti invece gli effetti sul "6 minutes walking test" visto che Molhoek <sup>33</sup> ha mostrato un significativo incremento (da  $229 \pm 125$  a  $388 \pm 172$  metri) dopo ablazione, mentre nello studio di Tolosana <sup>37</sup> non si registravano significative variazioni della distanza percorsa a seconda che l'ablazione fosse praticata o meno.

Lo studio di Ferreira <sup>35</sup> ha poi riscontrato un significativo incremento (85 vs 62%) dopo ablazione del nodo della percentuale di pazienti responders al biventricolare definiti come coloro che presentavano il miglioramento di almeno una classe NYHA a distanza di 6 mesi. Un dato simile (68 vs 18%) è stato osservato anche nel lavoro di Gasparini <sup>34</sup>, in cui si consideravano responders i soggetti con una riduzione  $\geq 10\%$  del volume telesistolico del ventricolo sinistro.

Il risultato più saliente che emerge da questa meta-analisi è, quindi, senz'altro l'effetto di riduzione sia della mortalità totale che di quella cardiovascolare. Il dato sulla mortalità totale (RR 0.42) risulta ancora più significativo quando confrontato con quello che deriva da un'altra meta-analisi sugli effetti della resincronizzazione cardiaca in pazienti in ritmo sinusale che mostra, relativamente alla mortalità totale, un RR di 0.78 <sup>39</sup>. Sorprendentemente non si è invece registrato un incremento significativo della FE e non è chiaro come spiegare tale dato a fronte dei miglioramenti, invece, di classe funzionale e sopravvivenza.

Il meccanismo con cui l'ablazione induce i suoi effetti positivi è verosimilmente multifattoriale e comprende l'abbassamento della frequenza ventricolare, la regolarizzazione del ritmo ventricolare, la prevenzione dell'eccessivo aumento della frequenza cardiaca durante sforzo ma anche l'aumento della percentuale di stimolazione biventricolare ed il miglioramento della qualità della resincronizzazione, diminuendo il rischio di fusioni e pseudofusioni tra battiti spontanei ed elettroindotti.

Ovviamente la natura osservazionale e, in gran parte retrospettiva, degli studi inclusi nella meta-analisi non deve essere sottovalutata ed è quindi ne-



cessario che tali dati siano confermati da studi randomizzati. Nel frattempo, però, riteniamo che l'ablazione del nodo atrioventricolare debba essere comunque presa in considerazione in soggetti sottoposti a resincronizzazione cardiaca ma con una subottimale percentuale di cattura biventricolare.

## Conclusioni

Per rispondere alla domanda che ha generato questa relazione si può dire che l'ablazione del nodo atrioventricolare ha ancora un senso nella terapia della fibrillazione atriale solo in un numero limitato di pazienti, con l'obiettivo di migliorare sintomi e qualità di vita nei soggetti effettivamente refrattari alla terapia medica, associandola eventualmente alla stimolazione biventricolare nei pazienti con ridotta funzione contrattile del ventricolo sinistro.

Più promettente sembra invece essere l'utilizzo della stessa procedura nel contesto dei pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale sottoposti a terapia di resincronizzazione. In questo contesto, infatti, l'ablazione del nodo atrioventricolare permette una più efficace stimolazione biventricolare, che sembra ripercuotersi significativamente su mortalità, funzione ventricolare e sintomi, sebbene tali dati debbano essere ulteriormente confermati da studi randomizzati di congrue dimensioni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2:121-135
- 2) Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NAM, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WJ and Tracy CM. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:1144-50
- 3) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7):e257-e354. [Erratum, *Circulation* 2007;116(6):e138.]
- 4) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40
- 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
- 6) Van Gelder I, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ and Van den Berg MP for the RACE II Investigators. Lenient

- versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73
- 7) *Aliot E, De Chillou C and Sadoul N*. Catheter ablation or modulation of the AV node. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; 6:406-413
  - 8) *Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK and Singh JP*. Atrioventricular Nodal Ablation in Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:68-76
  - 9) *Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Holder RL, Gammage MD*. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999; 99:1587-92
  - 10) *Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S*. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR modeswitching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96:2617-24
  - 11) *Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G*. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98:953-960
  - 12) *Ueng KC, Tsai TP, Tsai CF, Wu DJ, Lin CS, Lee SH, Chen SA*. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 303-309
  - 13) *Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M*. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1697-02
  - 14) *Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Hayes DL, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK*. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1043-51
  - 15) *Nowinski K, Gadler F, Jensen-Urstad M and Bergfeldt L*. Transient proarrhythmic state following atrioventricular junctional radiofrequency ablation. *PACE* 2002; 25:291-299
  - 16) *Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA*. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circulation* 2000; 101:1138-44
  - 17) *Hagens VE, Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC*. Determinants of sudden cardiac death in patients with persistent atrial fibrillation in the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *Am J Cardiol* 2006; 98:929-932
  - 18) *Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgaitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL*. Analysis of cause-specific mortality in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109:1973-80
  - 19) *The DAVID Trial Investigators*. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002; 288:3115-23
  - 20) *Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al*. Adverse effects 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; 107:2932-37
  - 21) *Steinberg JS, Fischer A, Wang P et al*. The clinical implications of cumulative ri-



- ght ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:359-365
- 22) *Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW.* Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012; 14:1490-7
  - 23) *Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P 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
  - 24) *Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R et al.* Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:712-22
  - 25) *Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH et al.* Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-5
  - 26) *Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey Wet al.* Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010; 159:264-70
  - 27) *Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D et al.* Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2420-9
  - 28) *Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A for the PABA-CHF Investigators.* Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1778-85
  - 29) *Upadhyay GA, Choudry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP.* Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1239-46
  - 30) *Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV.* Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011; 8:1088-94
  - 31) *Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, et al.* The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1050-55
  - 32) *Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P.* Role of AV Nodal Ablation in Cardiac Resynchronization in Patients With Coexistent Atrial Fibrillation and Heart Failure. A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:719-26
  - 33) *Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al.* Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94:1506-09
  - 34) *Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al.* Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. The importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:734-743
  - 35) *Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, et al.* Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008; 10:809-815
  - 36) *Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al.* Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*

2008; 29:1644-52

- 37) *Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al.* Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2008; 102:444-449
- 38) *Dong K, Shen W-K, Powell BD, et al.* Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7:1240-45
- 39) *McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al.* Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2502-14